04/106347

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

04/106347

21 **EXPEDIENTE No.** _____

54 **TÍTULO** DERÍVADOS DE 7 ARIL-3,9-DIAZABICICLO(3.3.1) NON-6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENCIÓN CARDIOVASCULARES O RENALES

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 471/08 A61K

71 **SOLICITANTE** ACTELION PHARMACEUTICALS LTD

DOMICILIO ALLSCHWIL SUIZA

74 **APODERADO** ALICIA LLOREDA RICAURTE

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 22 OCT 2004

(FORMA P 10)

PETITORIO

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04106347 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2004-10-22 16:50:01
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.** Dirección: 124 Grenzacherstrasse 16, CH-4123 Allschwil, Suiza Nacionalidad o Domicilio:Allschwil, Suiza Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.703 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BEZENCON, Oliver; BUR, Daniel; FISCHLI, Walter, REMEN, Lubos; RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia y WEBER, Hans-Peter y WELLER, Thomas. Dirección: Dürrenmattweg 53, CH-4123 Allschwil; Im Rosengarten 24, CH-4106 Therwil; Obertorweg 64, CH-4123 Allschwil; Kurzelängeweg 28, CH-4123 Allschwil; 34 a, rue D'ottmarsheim, F-68170 Rixheim, Seewenweg 45, CH-4146 Hochwald y Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen. Nacionalidad o Domicilio: SUIZA Y FRANCIA	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03721 Fecha: 08-04-2003

Publicación Internacional No. WO 03/093267 A1 Fecha: 13-11-2003

(6) Título (54) **"DERIVADOS DE 7-ARIL-3,9-DIAZABICICLO(3.3.1)NON-6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENSIÓN, CARDIOVASCULARES O RENALES"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 471/08 A61K 31/4995

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	29-04-2002	PCT/EP02/04705

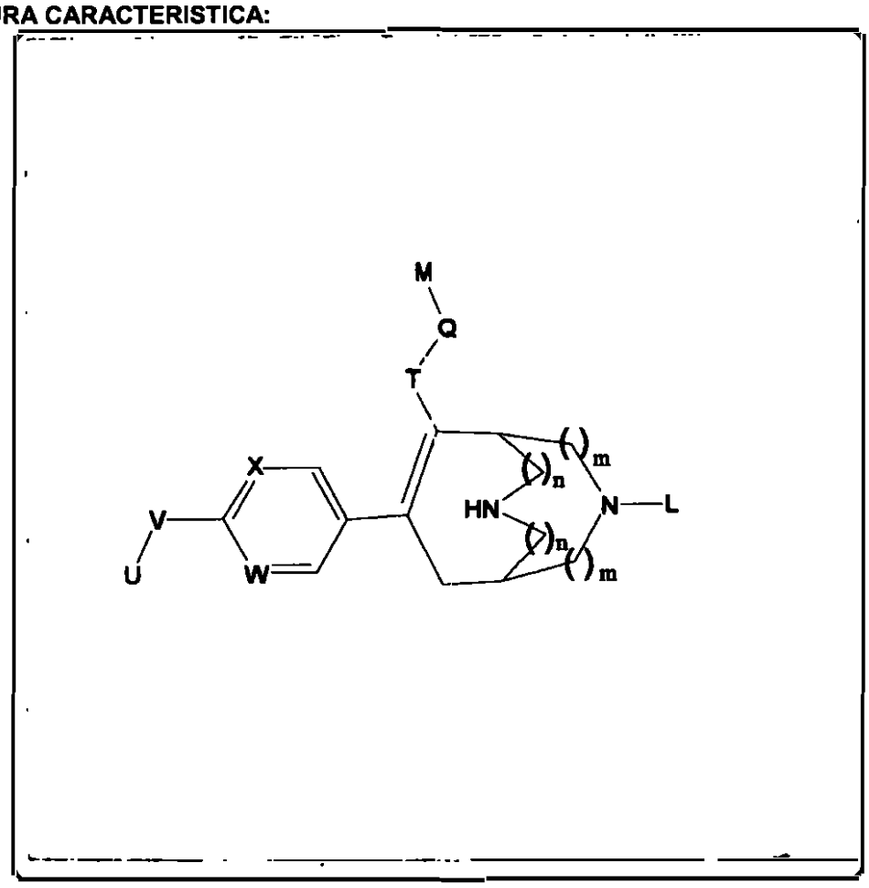
(9) Comprobante de Pago No. 04-81,709 **Fecha:** Octubre15 de 2004

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: **Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las Reivindicaciones.**

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04106347 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2004-10-22 16:58:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,709
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	26713711	15/10/2004	5,208,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

3

Item	Expediente No	No de unidades	No de Folio √
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte Final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Actel 19 A /R3		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/EP 03/03721	08/04/2003	29/04/2002
Solicitante		
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una **secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

"DERIVADOS DE 7 ARIL –3,9-DIAZABICICLO (3.3.1) NON–6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENSIÓN CARDIOVÁSCULARES O RENALES"

5. Respecto al **resumen**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

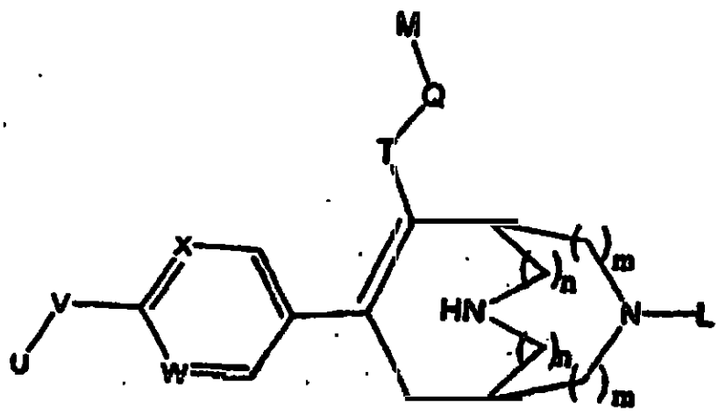
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP 03/03721

Casilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La invención se relaciona con novedosos derivados de 3,9- diazabiciclo[3.3.1] noneno de fórmula (I) y compuestos relacionados y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también concierne a aspectos relacionados que incluyen los procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de aquellos compuestos y especialmente su uso como inhibidores de la renina.

(I)



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP 03/03721

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 10-12 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03721

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D471/08 A61K31/4995

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 3 509 161 A (DOLD OTTO ET AL) 28 Abril 1970 (1970-04-28) Formula (I); ejemplos 1-9; Tabla en Col.8 ---	1-12
A	WO 97 09311 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 Marzo 1997 (1997-03-13) citado en la solicitud Reivindicaciones; Fórmula (I); Ejemplos 82-85, 86(eee), 147 ------ -/--	1-12

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Agosto 4 de 2003	20/08/2003
Nombre y dirección de correo de ISA	**Funcionario autorizado**
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Rivat, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03721

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	S.A. EL- ABBADY: "REACTIVIDAD MEJORADA DE PIRIDIN-3-OL HACIA 4 –FENIL- 1,2,4- TRIAZOLIN-3,5-DIONA: TRATAMIENTO FMO DEL PROCESO DE CICLOADICCIÓN POR EL MÉTODO DE CÁLCULOS ASED-MO" ZAGAZIG J. PHARM . SCI., Vol. 5, no. 1, 1996, paginas 68-74, XP001154254 Compuestos (4) y (5) ----------	1-12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03721

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	3509161	A	28-04-1970	NINGUNO			
WO	9709311	A	13-03-1997	AT	242213	T	15-06-2003
				AU	708616	B2	05-08-1999
				AU	6743296	A	27-03-1997
				BR	9610385	A	06-07-1999
				CA	2230931	A1	13-03-1997
				CN	1202152	A	16-12-1998
				CZ	9800684	A3	14-10-1998
				DE	59610509	D1	10-07-2003
				WO	9709311	A1	13-03-1997
				EP	0863875	A1	16-09-1998
				HU	9900926	A2	28-09-1999
				JP	11500447	T	12-01-1999
				NO	980954	A	28-04-1998
				NZ	315677	A	28-02-2000
				PL	325425	A1	20-07-1998
				RU	2167865	C2	27-05-2001
				TR	9800409	T1	21-05-1998
				TW	474932	B	01-02-2002
				US	6051712	A	18-04-2000
				US	6150526	A	21-11-2000
				ZA	9607424	A	07-03-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
Actel 19A/R3		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/03721	08/04/2003	29/04/2002
Applicant		
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

[X] it is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   7-ARYL-3,9-DIAZABICYCLO(3.3.1)NON-6-ENE DERIVATIVES AND THEIR USE AS RENIN INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION, CARDIOVASCULAR OR RENAL DISEASES

5. With regard to the **abstract**,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

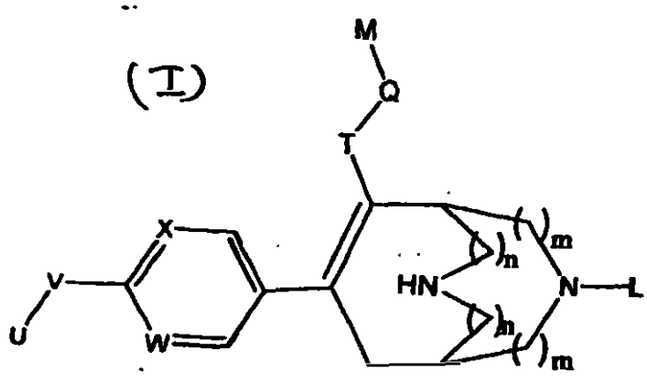
   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to novel 3,9-diazabicyclo[3.3.1] nonene derivatives of formula (I) and related compounds and their use as active ingredients in the preparation of pharmaceutical compositions. The invention also concerns related aspects including processes for the preparation of the compounds, pharmaceutical compositions containing one or more of those compounds and especially their use as inhibitors of renin.

(I)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03721

12

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 10-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03721 13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/08 A61K31/4995

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 509 161 A (DOLD OTTO ET AL) 28 April 1970 (1970-04-28) Formula (I); examples 1-9; Table in col. 8 ---	1-12
A	WO 97 09311 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 March 1997 (1997-03-13) cited in the application Claims; Formula (I); examples 82-85, 86(eee), 147 --- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 August 2003	20/08/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rivat, C

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

16

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.A. EL-ABBADY: "ENHANCED REACTIVITY OF PYRIDIN-3-OL TOWARDS 4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOLINE-3,5-DIONE: FMO TREATMENT OF THE CYCLOADDITION PROCESS BY ASED-MO CALCULATIONS METHOD" ZAGAZIG J. PHARM. SCI., vol. 5, no. 1, 1996, pages 68-74, XP001154254 Compounds (4) and (5)	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03721

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3509161	A	28-04-1970	NONE		
WO 9709311	A	13-03-1997	AT	242213 T	15-06-2003
			AU	708616 B2	05-08-1999
			AU	6743296 A	27-03-1997
			BR	9610385 A	06-07-1999
			CA	2230931 A1	13-03-1997
			CN	1202152 A	16-12-1998
			CZ	9800684 A3	14-10-1998
			DE	59610509 D1	10-07-2003
			WO	9709311 A1	13-03-1997
			EP	0863875 A1	16-09-1998
			HU	9900926 A2	28-09-1999
			JP	11500447 T	12-01-1999
			NO	980954 A	28-04-1998
			NZ	315677 A	28-02-2000
			PL	325425 A1	20-07-1998
			RU	2167865 C2	27-05-2001
			TR	9800409 T1	21-05-1998
			TW	474932 B	01-02-2002
			US	6051712 A	18-04-2000
			US	6150526 A	21-11-2000
			ZA	9607424 A	07-03-1997

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/093267 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07 D 471/08, A 61K 31/4995

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03721

(22) Fecha de Registro Internacional: 8 de Abril de 2003 (08.04.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
PCT/EP02/04705 29 de Abril 2002 (29.04.2002) EP

(71) Solicitante: ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH/CH]; Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(72) Inventores: BEZECON, Oliver [CH/CH]; Dürrenmattweg 53, CH-4123 Allschwil (CH). BUR, Daniel [CH/CH]; Im Rosengarten 24, CH-4106 Therwil (CH). FISCHLI, Walter [CH/CH]; Obertorweg 64, CH-4123 Allschwil (CH). REMEN, Lubos [CH/CH]; Kurzelängeweg 28, CH-4123 Allschwil (CH). RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia [FR/FR]; 34, rue D'ottmarsheim, F-68170 Rixheim (FR). WEBER, Hans-Peter [CH/CH]; Seewenweg 45, CH-4146 Hochwald (CH). WELLER, Thomas [CH/CH]; Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen (CH).

(74) Agente: HOFMAN, Dieter; StratAll, Therwilerstrasse 87, CH-4153 Reinach (CH)

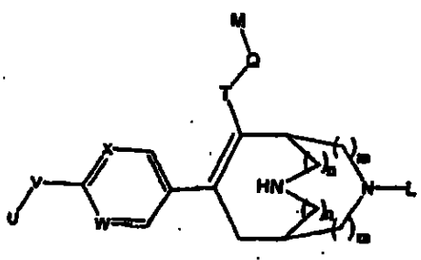
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- *Con reporte de búsqueda internacional.*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: **"DERIVADOS DE 7-ARIL–3,9-DIAZABICICLO(3.3.1)NON-6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENSIÓN, CARDIOVASCULARES O RENALES"**



(I)

(57) **Resumen.** La invención se relaciona con novedosos derivados de 3,9- diazabiciclo[3.3.1] noneno de fórmula (I) y compuestos relacionados y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también concierne a aspectos relacionados que incluyen los procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de aquellos compuestos y especialmente su uso como inhibidores de la renina.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093267 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/08, A61K 31/4995

(21) International Application Number: PCT/EP03/03721

(22) International Filing Date: 8 April 2003 (08.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/EP02/04705 29 April 2002 (29.04.2002) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD** [CH/CH]; Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BEZENCON, Olivier** [CH/CH]; Dürrenmattweg 53, CH-4123 Allschwil (CH). **BUR, Daniel** [CH/CH]; Im Rosengarten 24, CH-4106 Therwil (CH). **FISCHLI, Walter** [CH/CH]; Obertorweg 64, CH-4123 Allschwil (CH). **REMEN, Lubos** [CH/CH]; Kurzelängeweg 28, CH-4123 Allschwil (CH). **RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia** [FR/FR]; 34a, rue D'ottmarsheim, F-68170 Rixheim (FR). **WEBER, Hans-Peter** [CH/CH]; Seewenweg 45, CH-4146 Hochwald (CH). **WELLER, Thomas** [CH/CH]; Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen (CH).

(74) Agent: **HOFMAN, Dieter**; StratAll, Therwilerstrasse 87, CH-4153 Reinach (CH).

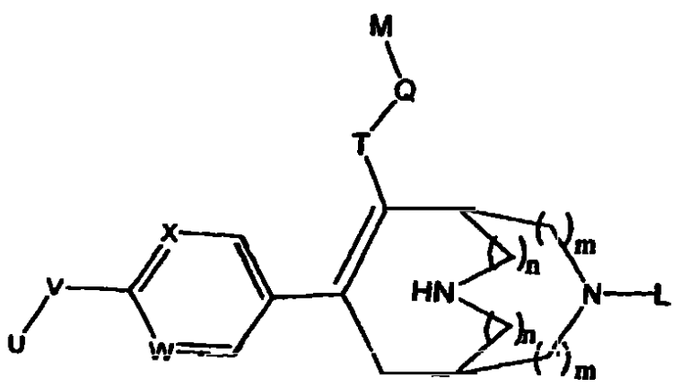
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 7-ARYL-3,9-DIAZABICYCLO(3.3.1)NON-6-ENE DERIVATIVES AND THEIR USE AS RENIN INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION, CARDIOVASCULAR OR RENAL DISEASES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonene derivatives of formula (I) and related compounds and their use as active ingredients in the preparation of pharmaceutical compositions. The invention also concerns related aspects including processes for the preparation of the compounds, pharmaceutical compositions containing one or more of those compounds and especially their use as inhibitors or renin.

WO 03/093267 A1

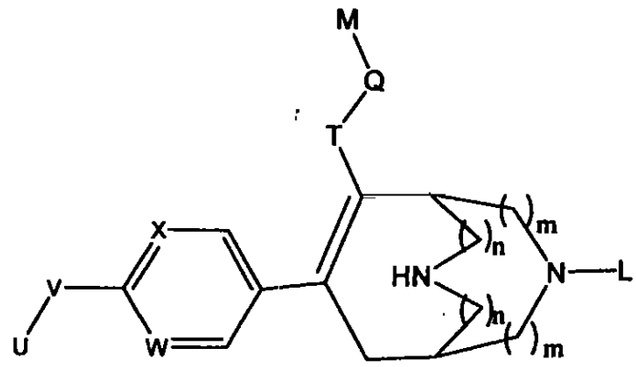
CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

19

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Compuestos de fórmula general I



Fórmula general I

en la cual

X y W representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

V representa $-(CH_2)_r$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_s-A-$; $-(CH_2)_z-A(CH_2)_u-$; $-A-(CH_2)_v-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$; o $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$;

A y B representan independientemente -O-; -S-; -SO-; $-SO_2-$;

U representa arilo; heteroarilo;

T representa $-CONR^1-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$; o -COO-;

Q representa alquileno inferior; alquenileno inferior;

M representa hidrógeno; cicloalquilo; arilo; heterociclilo; heteroarilo;

L representa $-R^3$; $-COR^3$; $-COOR^3$; $-CONR^2R^3$; $-SO_2R^3$; $-SO_2NR^2R^3$; $-COCH(Arilo)_2$;

R^1 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; alquinilo

22

inferior; cicloalquilo; arilo; cicloalquilo - inferior alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ independientemente representan hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior;

R^3 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquil - alquilo inferior; aril - alquilo inferior; heteroaril - alquilo inferior; heterociclil - alquilo inferior; ariloxi alquilo - inferior; heteroariloxi - alquilo inferior, en donde estos grupos pueden ser no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con hidroxi, $-OCOR^2$, $-COOR^2$, alcoxi inferior, ciano, $-CONR^2R^{2'}$, CO-morfolin-4-ilo, CO-((4- alquilo inferior)piperazin-1-ilo), $-NH(NH)NH^2$, $-NR^4R^{4'}$ o alquilo inferior, con la salvedad que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3;

R^4 y $R^{4'}$ representan independientemente hidrógeno; alquilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior; hidroxi - alquilo inferior; $-COOR^2$; $-CONH_2$;

m y n representan el número entero 0 ó 1, con la salvedad de que en caso de que m represente el número entero 1, n sea el número entero 0, y en caso de que n represente el número entero 1, m sea el número entero 0;

p es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

r es el número entero 3, 4, 5 ó 6;

s es el número entero 2, 3, 4 ó 5;

t es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

u es el número entero 1, 2 ó 3;

v es el número entero 2, 3 ó 4;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

2. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, T, Q, L y M

son como se definió en la fórmula general I y

n es 0

m es 1,

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

3. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, T, Q, M, m y n son como se definió en la fórmula general I y

L representa $-COR^{3''}$; $-COOR^{3''}$; $-CONR^{2''}R^{3''}$;

$R^{2''}$ y $R^{3''}$ representan independientemente alquilo inferior, cicloalquil inferior - alquilo inferior, cuyos grupos alquilo inferior y cicloalquil inferior - alquilo inferior son no sustituidos o monosustituidos con halógeno, -CN, -OH, $-OCOCH_3$, $-CONH_2$, -COOH o $-NH_2$, con la salvedad de que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3,

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

4. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

T representa $-CONR^1$;

Q representa metileno;

M representa hidrógeno, arilo o heteroarilo;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos

diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

5. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, U, L, T, Q, M, m y n son lo definido en la fórmula general I y

V representa $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2CH_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

6. Compuestos de fórmula general I en los cuales V, U, T, Q, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

X y W representan el grupo -CH-

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

7. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, Q, T, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

U es un fenilo mono-, di-, o trisustituido en el cual los sustituyentes son halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

seleccionados del grupo integrado por:

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-(2-tiofen-2-ilacetil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *, 5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil} -3-(quinoxalin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *, 5S**)-3-(benzo[b]tiofen-3-carbonil)-7-{ 4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-il-metil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxi-benciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-fenilmetansulfonil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4- [3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.)-(*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, etilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R **, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil)-2-(2-metoxifenil)-N-metilacetamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil(3-fenilpropil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetilfenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilmetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-[4-(2-o-toliloxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3-isopropilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico ácido (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-5-[7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7- {4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*1S, 4R*)-4hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3-trifluorometilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-

metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*)ácido (*3S**)-5-((*1R *, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R **)-5-((*1 R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1 R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R **)-5-((*1 R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometil-

bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6trifluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3;6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil

éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*)-(*2S**, *3R**)-4((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}5-oxopentanoico;

(*rac*)ácido 5{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-

metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S* *)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-((*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1 R **, *5S**)-6-[(3-trifluorometilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5--trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-

carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}- 2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-timetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-

trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dimetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dietilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-metansulfonil-7-{4-[3-(2,3 ,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-etansulfonil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-((*1R *, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-

amino]butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

ácido (*1S, 5R*)-3-((*3R*)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-((*1R*, 2S**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3((*1S*, 2R**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-9-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxo-pentanoico, etil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)-ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5-oxo-pentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluoro-

fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 4-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 9-dimetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, etil éster;

(*rac.*) ácido 3-[(*1 R*, 5S**)-(6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]-butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-formil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]butírico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R **, *5S**)-9-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (1R*, 5S*)-9-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

ácido (*1R, 5S*)-9-((3S)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-9-metansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-9-etansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-6-fluorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxi-bencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(5-morfolin-4-il-5-oxopentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(2-tetrazol-1-ilacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(5-oxo-5-piperazin-1-ilpentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R*, *5S*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S*, *5R*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R*, *5S*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-

fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometil-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7- {4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)-amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;
(*rac.*) ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida.

9. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y materiales vehículos y adyuvantes habituales para el tratamiento o profilaxis de trastornos que están asociados con una desregulación del sistema renina-angiotensina (RAS), que comprenden las enfermedades cardiovasculares y renales hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal o de miocardio, aterosclerosis, deterioro de la función renal, disfunción eréctil, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, complicaciones diabéticas, complicaciones después de una cirugía vascular o cardíaca, restenosis, complicaciones del tratamiento con agentes inmunosupresores después de un trasplante de órganos y otras enfermedades que se sabe están relacionadas con el RAS.

10. Un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con el RAS, que comprenden hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal o de miocardio, aterosclerosis, deterioro de la función renal,

42

disfunción eréctil, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, complicaciones diabéticas, complicaciones después de una cirugía vascular o cardíaca, restenosis, complicaciones del tratamiento con agentes inmunosupresores después de un trasplante de órganos y otras enfermedades que están relacionadas con el RAS, método que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a un ser humano o animal.

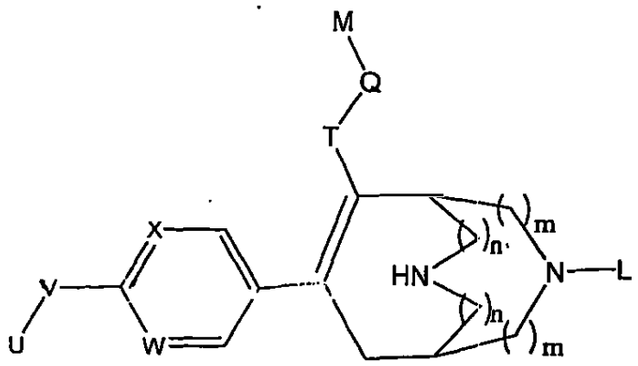
11. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están asociadas con el RAS, que comprenden hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal o de miocardio, aterosclerosis, deterioro de la función renal, disfunción eréctil, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, complicaciones diabéticas, complicaciones después de una cirugía vascular o cardíaca, restenosis, complicaciones del tratamiento con agentes inmunosupresores después de un trasplante de órganos y otras enfermedades que se sabe están relacionadas con el RAS.

12. El uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos que comprenden inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas del receptor de la endotelina, vasodilatadores, antagonistas del calcio, activadores del potasio, diuréticos, simpatolíticos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, para el tratamiento de trastornos como los expuestos en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.

p.p.: ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

Claims

1. Compounds of the general formula I



General formula I

wherein

X and W represent independently a nitrogen atom or a -CH- group;

V represents $-(CH_2)_r-$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_s-A-$; $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$; $-A-(CH_2)_v-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$; or $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$;

A and B independently represent -O-; -S-; -SO-; $-SO_2-$;

U represents aryl; heteroaryl;

T represents $-CONR^1-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$; or -COO-;

Q represents lower alkylene; lower alkenylene;

M represents hydrogen; cycloalkyl; aryl; heterocyclyl; heteroaryl;

L represents $-R^3$; $-COR^3$; $-COOR^3$; $-CONR^2R^3$; $-SO_2R^3$; $-SO_2NR^2R^3$; $-COCH(Aryl)_2$;

R^1 represents hydrogen; lower alkyl; lower alkenyl; lower alkinyl; cycloalkyl; aryl; cycloalkyl - lower alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ independently represent hydrogen; lower alkyl; lower alkenyl; cycloalkyl; cycloalkyl - lower alkyl;

R^3 represents hydrogen; lower alkyl; lower alkenyl; cycloalkyl; aryl; heteroaryl; heterocyclyl; cycloalkyl - lower alkyl; aryl - lower alkyl; heteroaryl - lower alkyl; heterocyclyl - lower alkyl; aryloxy - lower alkyl; heteroaryloxy - lower alkyl, whereby these groups may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted with hydroxy, $-OCOR^2$, $-COOR^2$, lower alkoxy, cyano, $-CONR^2R^{2'}$, $-NH(NH)NH^2$, $-NR^4R^{4'}$ or lower alkyl, with the proviso that a carbon atom is attached at the most to one heteroatom in case this carbon atom is sp3-hybridized;

R^4 and $R^{4'}$ independently represents hydrogen; lower alkyl; cycloalkyl; cycloalkyl - lower alkyl; hydroxy - lower alkyl; $-COOR^2$; $-CONH_2$;

m and n represent the integer 0 or 1, with the proviso that in case m represents the integer 1, n is the integer 0, and in case n represents the integer 1, m is the integer 0;

p is the integer 1, 2, 3 or 4;
r is the integer 3, 4, 5, or 6;
s is the integer 2, 3, 4, or 5;
t is the integer 1, 2, 3, or 4;
u is the integer 1, 2, or 3;
v is the integer 2, 3, or 4;

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

2. Compounds of general formula I wherein X, W, V, U, T, Q, L, and M are as defined in general formula I and

n is 0
m is 1,

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

3. Compounds of general formula I wherein X, W, V, U, T, Q, M, m, and n are as defined in general formula I and

L represents $-COR^{3''}$; $-COOR^{3''}$; $-CONR^{2''}R^{3''}$;

$R^{2''}$ and $R^{3''}$ represent independently lower alkyl; lower cycloalkyl - lower alkyl, which lower alkyl and lower cycloalkyl-lower alkyl are undubstituted or mono-substituted with halogen, -CN, -OH, $-OCOCH_3$, $-CONH_2$,-COOH, or $-NH_2$, with the proviso that a carbon atom is attached at the most to one heteroatom in case this carbon atom is sp3-hybridized,

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

4. Compounds of general formula I wherein X, W, V, U, L, m, and n are as defined in general formula I and

T represents -CONR[1];
Q represents methylene;
M represents hydrogen; aryl or heteroaryl;

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

5. Compounds of general formula I wherein X, W, U, L, T, Q, M, m, and n are as defined in general formula I and

V represents $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2CH_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$;

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

6. Compounds of general formula I wherein V, U, T, Q, M, L, m, and n are as defined in general formula I and

X and W represent a -CH- group

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

7. Compounds of general formula I wherein X, W, V, Q, T, M, L, m, and n are as defined in general formula I and

U is a mono-, di-, or trisubstituted phenyl whereby the substituents are halogen; lower alkyl or lower alkoxy

and optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as racemates, diastereomers, mixtures of diastereomers, diastereomeric racemates, mixtures of diastereomeric racemates, and the meso-form; as well as pharmaceutically acceptable salts, solvent complexes and morphological forms.

8. The compounds according to any one of claims 1 - 7 selected from the group consisting of

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]phenyl}-3-(2-thiophen-2-ylacetyl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-yl-methyl ester;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-chlorophenyl)acetyl]-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]phenyl}-3-(quinoxaline-2-carbonyl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(2-chlorophenyl)ethyl]methyl-amide;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-3-(benzo[*b*]thiophene-3-carbonyl)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-6-yl-methyl ester;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]phenyl}-3-phenylmethanesulfonyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-methylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-5-methylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorophenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-chlorophenyl)acetyl]-7-{6-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]pyridin-3-yl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,5-dimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(4-chlorophenyl)ethyl]methyl-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(3-chlorophenyl)ethyl]methylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid ethylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(3-methoxyphenyl)ethyl]methylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]phenyl}-3-methyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-methylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,5-dichlorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,3-dimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-*N*-((*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(2-methoxyphenyl)acetic acid (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl ester;

(*rac.*)-*N*-((*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-ylmethyl)-2-(2-methoxyphenyl)-*N*-methyl-acetamide;

(*rac.*)-*N*-((*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,5-difluorophenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methyl(3-phenylpropyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3-dichlorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-acetylphenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(2-methoxyphenyl)ethyl]methylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)propoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid benzylmethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,5-difluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-[4-(2-*o*-tolyloxyethyl)phenyl]-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(3-isopropylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid methylphenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-chlorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-5-[7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorophenoxy)ethyl]phenyl}-6-(methylphenethylcarbamoyl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl]-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propylphenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carboxylic acid 2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl ester;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid methyl ester;

1:1-Mixture of (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide and (*1S, 5R*)-3-((*1S, 4R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-benzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid benzyl-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-benzyl)ethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-trifluoromethylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2-methylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-phenethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid [2-(2-chloro-phenyl)ethyl]cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)amide;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-(benzylcyclopropylcarbamoyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-(benzylcyclopropylcarbamoyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazbicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazbicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3-trifluoromethyl-benzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3-trifluoromethylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{cyclopropyl-[2-(4-methoxyphenoxy)ethyl]carbamoyl}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{cyclopropyl-[2-(4-methoxyphenoxy)ethyl]carbamoyl}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-*m*-tolyloxyethyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-*m*-tolyloxyethyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-chlorophenyl)ethyl]-cyclopropylcarbamoyl}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-3-hydroxy-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)ethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl(3,5-dimethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-(benzylcyclopropylcarbamoyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl(3-trifluoromethylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl(2-methylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl(2-*p*-tolylethyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid methyl ester;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid methyl ester;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid methyl ester;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,3-dihydroxy-4-oxobutyric acid and (*rac.*)-(*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,3-dihydroxy-4-oxobutyric acid;

(*rac.*)-5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{cyclopropyl-[2-(3-methylphenoxy)ethyl]carbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]-non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-[(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-(cyclopropylphenethylcarbamoyl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl]-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{[2-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{[2-(2-methylphenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{[2-(4-methylphenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid methyl ester;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,2-dimethyl-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,2-dimethyl-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-(cyclopropylphenethylcarbamoyl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl]-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-{[2-(4-methylphenyl)ethyl]cyclopropylcarbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,3-dihydroxy-4-oxobutyric acid and (*rac.*)-(*2S**, *3R**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,3-dihydroxy-4-oxobutyric acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(3-trifluoromethylbenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-methylbenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethyl-phenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-3-(4-carbamoylbutyryl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-(benzylcyclopropylcarbamoyl)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid methyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-6-[cyclopropyl-(2-methylbenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)ethylcarbamoyl]-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-6-[cyclopropyl-(2-fluorobenzyl)carbamoyl]-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl}-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)carbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[cyclopropyl-(2-*p*-tolylethyl)carbamoyl]-7-{4-[2-(2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]phenyl}-6-{cyclopropyl-[2-(2-hydroxyethyl)benzyl]carbamoyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-(cyclopropylphenethylcarbamoyl)-7-{4-[2-(2,3,5-trimethyl-phenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)ethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,6-dicarboxylic acid 6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide] 3-dimethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,6-dicarboxylic acid 6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide] 3-diethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxylic acid methyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxylic acid ethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-methanesulfonyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-ethanesulfonyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-5-oxo-pentanoic acid ethyl ester;

(*rac.*)-4-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-yl)-4-oxo-butyric acid;

(*rac.*)-3-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carbonyl)-amino]propionic acid ethyl ester;

(*rac.*)4-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carbonyl)-amino]butyric acid ethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(3-carbamoylpropionyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(2-hydroxyacetyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*1S*, *5R*)-3-((*3R*)-3-hydroxybutyryl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-((*1R**, *2S**)-2-hydroxycyclopentanecarbonyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide and (*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-((*1S**, *2R**)-2-hydroxycyclopentanecarbonyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-yl)-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-yl)-5-oxo-pentanoic acid ethyl ester;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-yl)-5-oxo-pentanoic acid methyl ester;

1:1-mixture of (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-carbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-9-yl)-3-hydroxy-5-oxo-pentanoic acid and (*rac.*)-(*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-9-yl)-3-hydroxy-5-oxo-pentanoic acid;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoic acid;

(*rac.*)-4-((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-yl)-4-oxo-butyric acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6,9-dicarboxylic acid 6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide] 9-dimethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carboxylic acid methyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carboxylic acid ethyl ester;

(*rac.*)-3-[(*1R**, *5S**)-(6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carbonyl)-amino]propionic acid ethyl ester;

(*rac.*)-4-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carbonyl)-amino]butyric acid ethyl ester;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-formyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-3-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carbonyl)-amino]propionic acid;

(*rac.*)-3-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carbonyl)-amino]propionic acid;

(*rac.*)-4-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-chlorobenzyl)cyclopropylcarbamoyl]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-9-carbonyl)-amino]butyric acid;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)ethyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-(4-carbamoylbutyryl)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-(3-carbamoylpropionyl)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-(2-hydroxyacetyl)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*1R*, *5S*)-9-((*3S*)-3-hydroxybutyryl)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-methanesulfonyl-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-9-ethanesulfonyl-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2-fluoro-5-methoxy-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-methoxybenzyl)-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,4-dimethoxy-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-3-trifluoromethyl-benzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-6-fluorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-bromobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethyl-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,5-difluoro-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichloro-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-trifluoromethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-methylbenzyl)-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (3-chlorobenzyl)cyclopropyl-amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorophenoxy)propyl]phenyl}-3-(4-carbamoylbutyryl)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(5-morpholin-4-yl-5-oxopentanoyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(2-tetrazol-1-ylacetyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)-propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-(5-oxo-5-piperazin-1-ylpentanoyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

1:1-mixture of (*1R, 5S*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hydroxypropionyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide and (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-amino-3-

hydroxypropionyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

1:1-mixture of (*1R, 5S*)-3-((*2S*)-2-aminopropionyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide and (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-aminopropionyl)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-phenoxy)propyl]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichlorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-3-trifluoromethyl-benzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-bromobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R*, 5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-ethylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (6-chlorobenzo-[1,3]dioxol-5-ylmethyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,5-dimethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-methoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichloro-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-3-trifluoro-methylbenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (3-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-methylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2-fluoro-5-methoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)-ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichlorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[3-(2-chloro-3,6-difluorophenoxy)propyl]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-3-trifluoromethylbenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3,4-dimethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(3-trifluoromethoxybenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,4,5-trichlorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chloro-3-trifluoro-methylbenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,4,5-trichlorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichlorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,3-dichlorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethyl-benzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,4,5-trichlorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichlorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-4,5-dimethylphenoxy)ethoxy]-phenyl}-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-bromobenzyl)-cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2,3-dichlorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dichlorobenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R**, *5S**)-3-acetyl-7-{4-[2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)ethoxy]phenyl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethylbenzyl)amide;

(*rac.*)-(*1R*, *5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propylphenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide;

(*rac.*)-(*1S*, *5R*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorophenoxy)propylphenyl}-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid (2-chlorobenzyl)cyclopropylamide.

9. Pharmaceutical compositions containing a compound of any one of claims 1 - 8 and usual carrier materials and adjuvants for the treatment or prophylaxis of disorders which are associated with a dysregulation of the renin-angiotensin system (RAS), comprising cardiovascular and renal diseases hypertension, congestive heart failure, pulmonary hypertension, cardiac insufficiency, renal insufficiency, renal or myocardial ischemia, atherosclerosis, renal failure, erectile dysfunction, glomerulonephritis, renal colic, glaucoma, diabetic complications, complications after vascular or cardiac surgery, restenosis, complications of treatment with immunosuppressive agents after organ transplantation, and other diseases known to be related to the RAS.

10. A method for the treatment or prophylaxis of diseases which are related to the RAS comprising hypertension, congestive heart failure, pulmonary hypertension, cardiac insufficiency, renal insufficiency, renal or myocardial ischemia, atherosclerosis, renal failure, erectile dysfunction, glomerulonephritis, renal colic, glaucoma, diabetic complications, complications after vascular or cardiac surgery, restenosis, complications of treatment with immunosuppressive agents after organ transplantation, and other diseases which are related to the RAS, which method comprises administrating a compound according to any one of claims 1 to 8 to a human being or animal.

11. The use of compounds according to any one of claims 1 to 8 for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with the RAS comprising hypertension, congestive heart failure, pulmonary hypertension, cardiac insufficiency, renal insufficiency, renal or myocardial ischemia, atherosclerosis, renal failure, erectile dysfunction, glomerulonephritis, renal colic, glaucoma, diabetic complications, complications after vascular or cardiac surgery, restenosis, complications of treatment with immunosuppressive agents after organ transplantation, and other diseases known to be related to the RAS.

12. The use of one or more compounds of any one of claims 1 to 8 in combination with other pharmacologically active compounds comprising ACE

inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, endothelin receptor antagonists, vasodilators, calcium antagonists, potassium activators, diuretics, sympatholitics, beta-adrenergic antagonists, alpha-adrenergic antagonists, for the treatment of disorders as set forth in any one of claims 9 to 11.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Racionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente Actel 19A/ R3	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03721	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/04/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29/04/2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

C07D471/08

Solicitante

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD et al.

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 2 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 09/09/2003	Fecha de terminación de este reporte 27/11/2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono (+49-89) 2399 2828

I. Bases del reporte

La base de este reporte de examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un nivel inventivo, o es industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional, con respecto a las reivindicaciones que no se han buscado (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1 (e) del PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

Al punto que el Examen Preliminar Internacional se ha realizado (ver item III arriba), se precisa lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según lo definido en las reivindicaciones independientes, las cuales han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumplen con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, parece ser novedoso, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
Actel 19A/R3		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/ 03721	08/04/2003	29/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D471/08		
Applicant		
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
09/09/2003	27/11/2003
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 03/ 03721

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

81

DERIVADOS DE 7-ARIL–3,9-DIAZABICICLO(3.3.1)NON-6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENSIÓN, CARDIOVASCULARES O RENALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DELA INVENCION

La invención se refiere a derivados novedosos del 3,9-diazabiciclo[3.3.1]noneno y compuestos relacionados y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos y en especial su uso como inhibidores de la renina.

84

82

DERIVADOS DE 7-ARIL–3,9-DIAZABICICLO(3.3.1)NON-6-ENO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE RENINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE HIPERTENSIÓN, CARDIOVASCULARES O RENALES

La invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general I. La invención también trata aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula I y especialmente su uso como inhibidores de la renina en episodios cardiovasculares e insuficiencia renal. Asimismo, estos compuestos pueden considerarse inhibidores de otras aspartil proteasas y podrían ser por lo tanto útiles como inhibidores de plasmepsinas para tratar la malaria y como inhibidores de aspartil proteasas secretadas por *Candida albicans* para tratar infecciones fúngicas.

En el sistema renina-angiotensina (RAS) la angiotensina II (Ang II) biológicamente activa es generada por un mecanismo de dos pasos. La enzima renina, altamente específica, escinde el angiotensinógeno a angiotensina I (Ang I), la cual es luego procesada a Ang II por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) menos específica. Se sabe que Ang II funciona sobre al menos dos subtipos de receptores denominados AT1 y AT2. Mientras que AT1 parece transmitir la mayoría de las funciones conocidas de Ang II, el papel de AT2 aún se desconoce.

La modulación del RAS representa un avance fundamental en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Los inhibidores de ACE y los bloqueantes de ATI han sido aceptados para tratar la hipertensión (Waeber B. *et al.*, "The renin-angiotensin system: role in experimental y human hypertension", en Berkenhager W. H., Reid J. L. (eds.): *Hypertension,* Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, **1996,** 489-519; Weber M. A., *Am. J. Hypertens.*, **1992,** 5, 247S). Además, los inhibidores de ACE se utilizan para la protección renal (Rosenberg M. E. *et al., Kidney International,* **1994,** *45,* 403; Breyer J. *A. et al., Kidney International,* **1994,** 45, S 156), en la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva (Vaughan D. E. *et al., Cardiovasc. Res.,* **1994,** *28, 159;* Fouad-Tarazi F. *et al., Am. J. Med.,* ***1988,***

85

84 (Supl. 3A), 83) y el infarto de miocardio (Pfeffer M. A. *et al., N. Engl. I Med., **1992,** 327,* 669).

La razón fundamental para desarrollar inhibidores de la renina es la especificidad de la renina (Kleinert H. D., *5 Cardiovasc. Drugs, **1995,** 9,* 645). El único sustrato conocido para la renina es el angiotensinógeno, que sólo puede ser procesado (en condiciones fisiológicas) por la renina. En cambio, la ACE también puede escindir a la bradiquinina además de la Ang I y puede ser eludida por la quimasa, una serina proteasa (Husain A., *J. Hypertens., **1993,** 11, 1155).* En pacientes, la inhibición de ACE conduce de este modo a la acumulación de bradiquinina, provocando tos (5-20%) y edema angioneurótico con riesgo para la vida (0.1-0.2%) (Israili Z. *H. et al., Annals of Internal Medicine, **1992,** 117, 234).* La quimasa no es inhibida por los inhibidores de ACE. Por ende, la formación de Ang II es aún posible en pacientes tratados con inhibidores de ACE. El bloqueo del receptor AT1 (por ejemplo por losartan), por otra parte, sobreexpone otros subtipos de receptores AT a la Ang II, cuya concentración es aumentada dramáticamente por el bloqueo de los receptores AT1. Esto puede generar serios interrogantes acerca del perfil de seguridad y eficacia de los antagonistas de los receptores AT_1,. En resumen, no sólo se espera que los inhibidores de la renina sean diferentes de los inhibidores de ACE y de los bloqueantes de AT_1 con respecto a la seguridad, sino, lo que es más importante, también con respecto a su eficacia para bloquear al RAS.

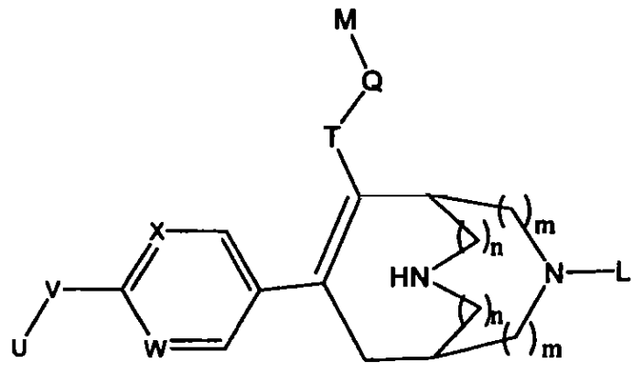
Se ha generado una experiencia clínica sólo limitada (Azizi M. *et al., J. Hypertens., **1994,** 12,* 419; Neutel J. M. *et al., Am. Heart, **1991,** 122,* 1094) con los inhibidores de la renina por su actividad oral insuficiente debido a su carácter peptidomimético (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs, **1995,** 9,* 645). El desarrollo clénico de varios compuestos se ha detenido por este problema junto con el alto costo de los materiales. Sólo un compuesto que contiene cuatro centros quirales ha ingresado a los ensayos clínicos (Rahuel J. *et al., Chem. Biol., **2000,** 7,* 493; Mealy N. E., *Drugs of the Future, **2001,** 26,* 1139). De este modo,

faltan y se buscan inhibidores de la renina metabólicamente estables, oralmente biodisponibles y suficientemente solubles que puedan prepararse en gran escala. Recientemente, se describieron los primeros inhibidores de la renina no-peptídicos que exhiben elevada actividad *in vitro* (Oefner C. *et al., Chem. Biol.,* ***1999,*** *6,* 127; Solicitud de Patente W097/0931 1; Märki H. P. *et al., Il Farmaco,* **2001,** *56, 21).* Sin embargo, no se conoce el estado del desarrollo de estos compuestos.

La presente invención se refiere a la identificación de inhibidores de la renina de naturaleza no-peptídica y de bajo peso molecular. Se describen inhibidores de la renina oralmente activos de larga duración de acción que son activos en indicaciones más allá de la regulación de la presión sanguínea en donde el sistema renina-quimasa tisular puede activarse dando por resultado funciones fisiopatológicamente alteradas tales como la remodelación renal, cardíaca y vascular, aterosclerosis y posiblemente restenosis.

La presente invención describe inhibidores no-peptídicos de la renina.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula I,



Fórmula I

en la cual

X y W representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

V representa $-(CH_2)_r-$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_s-A-$; $-(CH_2)_2-A(CH_2)_u-$; -

A-$(CH_2)_v$-B-; -CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-; -A-CH_2-CH_2-B-CH_2-; -CH_2-A-CH_2-CH_2-B-; -CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-; -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-; -A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-; -CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-; -CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-; o -CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-;

A y B representan independientemente -O-; -S-; -SO-; -SO_2-;

U representa arilo; heteroarilo;

T representa –$CONR^1$-; -$(CH_2)_pOCO$-; -$(CH_2)_pN(R^1)CO$-; -$(CH_2)_pN(R')SO_2$-; o -COO-;

Q representa alquileno inferior; alquenileno inferior;

M representa hidrógeno; cicloalquilo; arilo; heterociclilo; heteroarilo;

L representa -R^3; -COR^3; -$COOR^3$; -$CONR^2R^3$; -SO_2R^3; -$SO_2NR^2R^3$; -COCH(Arilo)2;

R^1 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; alquinilo inferior; cicloalquilo; arilo; cicloalquilo - inferior alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ independientemente representan hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior;

R^3 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquil - alquilo inferior; aril - alquilo inferior; heteroaril - alquilo inferior; heterociclil - alquilo inferior; ariloxi alquilo - inferior; heteroariloxi - alquilo inferior, en donde estos grupos pueden ser no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con hidroxi, -$OCOR^2$, -$COOR^2$, alcoxi inferior, ciano, -$CONR^2R^{2'}$, CO-morfolin-4-ilo, CO-((4- alquilo inferior)piperazin-1-ilo), -$NH(NH)NH^2$, -$NR^4R^{4'}$ o alquilo inferior, con la salvedad que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3;

R^4 y $R^{4'}$ representan independientemente hidrógeno; alquilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior; hidroxi - alquilo inferior; -$COOR^2$; -$CONH_2$;

m y n representan el número entero 0 ó 1, con la salvedad de que en caso de que m represente el número entero 1, n sea el número entero 0, y en caso de

que n represente el número entero 1, m sea el número entero 0;

p es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

r es el número entero 3, 4, 5 ó 6;

s es el número entero 2, 3, 4 ó 5;

t es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

u es el número entero 1, 2 ó 3;

v es el número entero 2, 3 ó 4;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

En las definiciones de la fórmula general I – si no se especifica lo contrario – el término **alquilo inferior,** solo o en combinación con otros grupos, significa grupos saturados de cadena recta y ramificada con uno a siete átomos de carbono, con preferencia uno a cuatro átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Se prefieren los grupos metilo, etilo e isopropilo.

El término **alcoxi inferior** se refiere a un grupo R-O, en donde R es un alquilo inferior. Ejemplos de grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

El término **alquenilo inferior,** solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena recta y ramificada que comprenden un enlace olefínico y que constan de uno a siete átomos de carbono, con preferencia dos a cuatro átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos de alquenilo inferior son vinilo, propenilo o butenilo.

El término **alquinilo inferior,** solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena recta y ramificada que comprenden un enlace triple y

87

que constan de uno a siete átomos de carbono, con preferencia dos a cuatro átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos de alquinilo inferior son etinilo, propinilo o butinilo.

El término **alquileno inferior,** solo o en combinación con otros grupos, significa grupos divalentes de cadena recta y ramificada con uno a siete átomos de carbono, con preferencia uno a cuatro átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos de alquileno inferior son etileno, propileno o butileno.

El término **alquenileno inferior,** solo o en combinación con otros grupos, significa grupos divalentes de cadena recta y ramificada que comprenden un enlace olefínico y que constan de dos a siete átomos de carbono, con preferencia dos a cuatro átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos de alquenileno inferior son vinileno, propenileno y butenileno.

El término **alquilendioxi inferior,** se refiere a un alquileno inferior sustituido en cada extremo por un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alquilendioxi inferior son con preferencia metilendioxi y etilendioxi.

El término **alquilenoxi inferior** se refiere a un alquileno inferior sustituido en un extremo por un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alquilenoxi inferiores son con preferencia metilenoxi, etilenoxi y propilenoxi.

El término **halógeno** significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, cloro y bromo.

El término **cicloalquilo** solo o en combinación, significa un sistema de anillo hidrocarbonado cíclico saturado con 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, que puede estar opcionalmente mono- o multisustituido con alquilo inferior, alquenilo inferior, alquenileno inferior, alcoxi inferior, alquilenoxi inferior, alquilendioxi inferior, hidroxi, halógeno, $-CF_3$, $-NR^1R^{1'}$, $-NR^1C(O)R^{1'}$, $-NR^1S(O_2)R^{1'}$, $-C(O)NR^1R^{1'}$, alquilcarbonilo inferior, $-COOR^1$, $-SR^1$, $-SOR^1$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR^1R^{1'}$

90

en donde $R^{1'}$ representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; alquinilo inferior; cicloalquilo; arilo; cicloalquil - alquilo inferior. El grupo ciclopropilo es un grupo preferido.

El término **arilo**, solo o en combinación, se refiere al grupo fenilo, al grupo naftilo o al grupo indanilo, con preferencia al grupo fenilo, que puede estar opcionalmente mono- o multisustituido por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquenileno inferior o alquileno inferior, formando con el anillo arilo un anillo de cinco o seis miembros, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, alquilenoxi inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^1R^{1'}$, $-NR^1R^{1'}$ - alquilo inferior, $-NR^1C(O)R^{1'}$, $-NR^1S(O_2)R'$, $-C(O)NR^1R^{1'}$, $-NO_2$, alquilcarbonilo inferior, $-COOR^1$, $-SR^1$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_2NR^1R^{1'}$, benciloxi, en donde $R^{1'}$ tiene el significado dado anteriormente. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, CF_3, OCF_3.

El término ariloxi se refiere a un grupo Ar-O, en el cual Ar es un arilo. Un ejemplo de grupo ariloxi inferior es fenoxi.

El término **heterociclilo,** solo o en combinación, significa anillos saturados o no saturados (pero no aromáticos) de cinco, seis o siete miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre que pueden ser iguales o diferentes y cuyos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior y halógeno. Los átomos de nitrógeno, si están presentes, pueden estar sustituidos con un grupo by a $-COOR^2$. Ejemplos de tales anillos son piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirrolilo, imidazolidinilo, dihidropirazolilo, pirazolidinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo.

El término **heteroarilo,** solo o en combinación, significa anillos aromáticos de seis miembros que contienen uno a cuatro átomos de nitrógeno; anillos aromáticos benzofusionados de seis miembros que contienen uno a tres

átomos de nitrógeno; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; anillos aromáticos benzofusionados de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno y derivados benzofusionados de los mismos; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de azufre y uno de nitrógeno o un átomo de oxígeno y derivados benzofusionados de los mismos; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen dos átomos de nitrógeno y derivados benzofusionados de los mismos; anillos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno y derivados benzofusionados de los mismos, o un anillo tetrazolilo. Ejemplos de tales sistemas anulares son furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazinilo, tiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, cumarinilo, benzotiofenilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. Tales anillos pueden estar adecuadamente sustituidos con alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquileno inferior, alquenileno inferior, alquilendioxi inferior, alquilenoxi inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^1R^{1'}$, $-NR^1R^{1\cdot}$ - inferior alquilo, $-N(R^1)COR^1$, $-N(R^1)SO_2R^1$, $-CONR^1R^{1\cdot}$, $-NO_2$, alquilcarbonilo inferior, $-COOR^1$, $-SR^1$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-SO_2NR^1R^{1\cdot}$, otro arilo, otro heteroarilo u otro heterociclilo y similares, en donde $R^{1\cdot}$ tiene el significado dado anteriormente.

El término **heteroariloxi** se refiere a un grupo Het-O, en el cual Het es un heteroarilo.

El término **hibridizado sp3** se refiere a un átomo de carbono y significa que este átomo de carbono forma cuatro enlaces con cuatro sustituyentes ubicados de manera tetragonal alrededor de este átomo de carbono.

La expresión sales **aceptables para uso farmacéutico** abarca tanto a sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos como el ácido clorhídrico o

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares que sean no tóxicos para los organismos vivos o en caso que el compuesto de fórmula I sea de naturaleza acídica con una base inorgánica como una base alcalina o una base alcalino-térrea, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener dos o más átomos de carbono asimétricos y pueden prepararse en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos. La presente invención abarca a todas estas formas. Las mezclas pueden separarse de una manera conocida *per se*, es decir por cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, HPLC o cristalización.

Un grupo de compuestos preferidos son los compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, T, Q, L y M son como se definió en la fórmula general I anteriormente y en los cuales

n es 0 y m es 1.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula general I son aquellos en los cuales X, W, V, U, T, Q, M, m y n son como se definió en la fórmula general I anteriormente y

L representa H; $-COR^{3''}$; $-COOR^{3''}$; $-CONR^{2''}R^{3''}$;

en donde $R^{2''}$ y $R^{3''}$ representan independientemente alquilo inferior, cicloalquil inferior - alquilo inferior, cuyos grupos alquilo inferior y cicloalquil inferior - alquilo inferior son no sustituidos o monosustituidos con halógeno, ciano, hidroxi, $-OCOCH_3$, $-CONH_2$, -COOH, $-NH_2$, con la salvedad de que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3.

91

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos en los cuales X, W, V, U, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

T es $-CONR^1$;

Q es metileno;

M es hidrógeno, arilo o heteroarilo.

Otro grupo de compuestos aún más preferidos de fórmula general I son aquellos en los cuales X, W, U, L, T, Q, M, m y n son lo definido en la fórmula general I anterior y

V es $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2CH_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; - -.

Otro grupo de compuestos también más preferidos de fórmula general I son aquellos en los cuales V, U, T, Q, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I anterior y

X y W representan -CH-.

Otro grupo de compuestos también más preferidos de fórmula general I son aquellos en los cuales X, W, V, Q, T, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I anterior y

U es un fenilo mono-, di-, o trisustituido en el cual los sustituyentes son halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

Compuestos especialmente preferidos de fórmula general I son aquellos seleccionados del grupo integrado por:

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dicloro-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

*(rac.)*ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-5-metilfenoxi)-propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético), *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

94

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-fenoxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,4-dimetilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(4-bromo-3-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-acetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-etilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,4-diclorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4-dimetilfenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-o-toliloxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{6-[3-(2-metoxi-benciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R**,5S*)-3-acetil-7-[4-(2-m-toliloxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-metoxifenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-3-trifluorometilfenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(4-ter-butil-2-metilfenoxi)etil]fenil}3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido (*1R**, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-isopropil-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-bromofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-[4-(3-o-toliloxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-etilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3-trifluorometoxifenoxi)-etil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*IR**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(3,4-dimetilfenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R **, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

94

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenil)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)-acético, *(lR*,* 5S*)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-7-{4[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-3-trifluoro-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3-cloro-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1 R *,* 5S*)-3-acetil-7-[4-(2-m-toliloxietoxi)-fenil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,4-diclorofenoxi)-propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-dimetilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)-etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-etoxifenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,5-dimetilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{ 4-[2-(2-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-diclorofenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)-propil]-fenil)-3,9-

97

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7- {4-[2-(3-clorofenil)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-difluorofenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7- {4-[2-(2-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-(4-[2-(2,4-diclorofenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-trifluorometilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3-trifluorometilfenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(3,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(m-toliloxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-metoxifenil)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)-etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, fenetilamida;

96

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-[4-(3-fenoxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetil-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-difluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-propionilfenoxi)etil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

mezcla 1:1 de (*2R*)- y (*2S*)-*N*-((*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil)-N-metil-2-fenilpropionamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butil-6-metilfenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (1R*, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-etil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(3-metoxifenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(4-ter-butil-2-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

99

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-dimetoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-iso-propilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxi-benciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(3-bromofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-p-toliloxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(rac.) ácido acético, 2-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2-clorofenil)etil]metil-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2-oxoetil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]-fenil}-3-(2-cianoacetil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(2-acetilaminoacetil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

mezcla 1:1 de ácido *(1R, 5S)*-3-((4R)-2-acetilamino-4-metilpentanoil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida y ácido *(1S, 5R)*-3-((4R)-2-acetilamino-4-metilpentanoil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-hidroxibencil)metilamida;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [(3R*)-3-(2-clorofenil)butil]-metilamida y *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [(3S*)-3(2-clorofenil)butil]-metilamida;

98

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil-(4-fenilbutil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil-(3-fenoxipropil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil-(4-fenilpentil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4- [3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenoxi)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenoxi)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil-(2-p-toliloxietil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-(4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, dietilamida;

(rac.) ácido *(*1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil-(2-piridin-2-iletil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(rac.) ácido *(*1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenoxi)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-(4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico), metil-(3-trifluorometilbencil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-

101

99

biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3,5-dimetoxibencil)metilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-triclorofenoxi)etil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R *,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)isopropilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-5-[7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metil-fenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

ácido *(1S, 5R)*-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-((*2R**)-2,3-dihidroxipropil)bencil]amida y *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-(4[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-((*2S**)-2,3-dihidroxipropil)bencil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]-amida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(rac.) ácido *(1R*,* 5S*)-3-acetil-7-(4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ((2*R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida y *(rac.)* ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

101

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[(2-clorobencil)-etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[(2-fluorobencil)-ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6--trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6--trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(3-metoxifenoxi)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-m-toliloxietil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-

104

propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(4-fluorofenil)etil]amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-o-toliletil)amida;

(rac.) ácido *(1R*, 5S*)*-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-p-toliletil)amida;

mezcla 1:1 de ácido *(1R, 5S)*-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, bencilciclopropilamida del y ácido *(1S, 5R)*-3-((*1S, 4R)*-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidini-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, (2-clorobencil)etilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*1S, 4R)*-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

mezcla 1:1 de ácido *(1R, 5S)*-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida y ácido *(1S, 5R)*-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)-amida; ;

mezcla 1:1 de ácido *(1R, 5S)*-3-*((1S, 4R)*-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6—carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida del y ácido *(1S, 5R)*-3-*((1S, 4R)*-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3trifluorometilbencil)amida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida y ácido *(1S, 5R)*-3-*((1S, 4R)*-4hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida y ácido *(1S, 5R)-3-((1R, 4S)*-4hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida y ácido *(1S, 5R)*-3-*((1S, 4R)*-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico ciclopropil-(2-p-toliletil)amida y ácido *(1S, 5R)*-3-*((1S, 4R)*-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)-etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9diazabiciclo-[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y *(rac.)* ácido *(3S*)-5-((1R*,* 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil)-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)-etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y *(rac.)* ácido *(3S*)*-5-*((1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-(6-(ciclopropilfenetil-carbamoil)7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico (rac.) y ácido *(3S*)*-5-((*1R*, 5S**)-5-(6(ciclopropilfenetil-carbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico (rac.);

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluoro-fenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y *(rac.)* ácido *(3S*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)-etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y *(rac.)* ácido *(3S*)*-5((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbarnoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y ácido *(3S*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de *(rac.)* ácido *(3R*)*-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)-

carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-p-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7-(4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico;

106

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-(4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-(4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilmetilbencil)carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-

109

(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]-carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R *, 5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R *, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7(4-[3-

(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R *, 5S**)-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil)-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.)* ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etil-

109

carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4--oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometil-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluoro-fenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-metil-fenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-

112

bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metil-fenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2clorobencil)-etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-

hidroxietil)bencil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]-amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(2-hidroxietil)bencil]amida;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil}fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil

éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4--

fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4--((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-cloro-bencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)- 2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-

115

dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R **)-4-((*1R*, 5S**)-7-(4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil) -6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-[(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4[(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,3-dihidroxi-4oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-

118

dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (2S*, 3R*)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4carbamoilbutiril)-

3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2clorofenil)-etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2,3-difluoro-fenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4fluorofenil)-etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2metilfenil)-etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4metilfenil)etil]-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R*, 5S**)-7-{4[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1

118

]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il }-3hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*)-(*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)-etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ciclopropil-[2-(3,4-dimetil-fenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-

121

119

propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]-non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-[(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)-etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3hidroxi-5-oxopentanoico ácido;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropil-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil }-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-

122

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)-bencil]carbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil)-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-fluorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-metilbencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)-etil]amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

121

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-fluorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5–trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*3S**)-4-((*1 R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

124

122

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7- {4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico ácido (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimethyifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)-amida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-((*2S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida y ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[3(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-((*2S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-4-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*3S**)-4-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il }-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-(4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R*, 3S**)-4-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S*, 3R**)-4-((*1R*, 5S**)-6--(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-(4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencil-ciclopropilamida;

125

123

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((*2S**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster y (*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((*2S**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-5oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida y (*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R **)-5-{(*1 R **, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7- {4- [3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R **)-5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6(bencil-ciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-

126

124

hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(p-toluiletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**,*5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5oxopentanoico;

127

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil)-6-{ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(rac.) (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico ácido ciclopropil-(2 ptoliletil)amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-

127

oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-6{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropil-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

130

128

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-6{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-6{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-

129

oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7- {4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-

132

metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropil-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-fenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)-

131

etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((IR*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5dimetilfenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-

134

{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]-fenil}-6[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil }-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropil-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-

difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*)ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*)ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diaza[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}3-((*2S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxijfenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-((*2S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida y ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-((*2S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)-etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2hidroxietil)-bencil]amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-chorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-(4[2-

(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-((*2S**)-2-hidroxi-2-feniletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil }-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6{ ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[2(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7{ 4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-

oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)-etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil- [2-(4-fluorofenil)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-(4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2hidroxietil)bencil]-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-(4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)benciljamida;

(*rac.*) ácido acético, (*1R*, 5S**)-2-(2-{[(3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carbonil)ciclopropilamino]metil}fenil)etil éster;

(*rac.*) ácido acético, (*1R*, 5S**)-2-(2-[[(3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carbonil)ciclopropilamino]-metil}fenil)etil éster;

137

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido acético, (*1R*, 5S**)-2-(2-{ [(3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carbonil)ciclopropilamino]metil}fenil)etil éster;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido 5-{(*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((*2R**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((*2S**)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida;

140

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7- {4-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(3-cianopiridin-2-iloxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-bicycío[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-triclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[3-(2,3,6-tifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(5-fluoro-2-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,6-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-fluoro-2-metilbencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3,6-difluorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(4-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4- [3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-metil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-etil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(2-aminoacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(3-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-trichorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]-fenil}- 3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencilciclopropil-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-methox} bencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi] fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil). ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]-fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-cloro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-(4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil)3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxi-bencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3 metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil)3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5il-metil)-

ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida.

Los compuestos más preferidos de fórmula general I son aquellos seleccionados del grupo integrado por:

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-(2-tiofen-2-ilacetil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *, 5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil} -3-(quinoxalin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *, 5S**)-3-(benzo[b]tiofen-3-carbonil)-7-{ 4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-il-metil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxi-benciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-fenilmetansulfonil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4- [3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.)-(*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, etilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-di-

azabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R **, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil)-2-(2-metoxifenil)-N-metilacetamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R **, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil(3-fenilpropil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetilfenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilmetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

147

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-[4-(2-o-toliloxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3-isopropilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico ácido (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-5-[7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7- {4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*1S, 4R*)-4hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

150

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3-trifluorometilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1 R **, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R **, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4[3-

(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*)ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometil-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6trifluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-

oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-

151

(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

184

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*)-(*2S**, *3R**)-4((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido -5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

153

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-((*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1 R **, *5S**)-6-[(3-trifluorometilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-

156

154

(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5--trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-

157

[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}- 2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-timetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dimetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dietilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-metansulfonil-7-{4-[3-(2,3 ,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-etansulfonil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-((*1R *, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

ácido (*1S, 5R*)-3-((*3R*)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-((*1R*, 2S**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3((*1S*, 2R**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

157

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;
(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxo-pentanoico, etil éster;
(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, metil éster;
mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)-ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5-oxo-pentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;
(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;
(*rac.*) ácido 4-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-4-oxobutírico;
(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 9-dimetilamida;
(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, metil éster;
(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, etil éster;
(*rac.*) ácido 3-[(*1 R**, *5S**)-(6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

160

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]-butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-formil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]butírico;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-9-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (1R*, 5S*)-9-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

ácido (*1R, 5S*)-9-((3S)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-metansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

159

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-9-etansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-6-fluorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxi-bencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

162

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(5-morfolin-4-il-5-oxopentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(2-tetrazol-1-ilacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(5-oxo-5-piperazin-1-ilpentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometil-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7- {4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales aceptables para uso

farmacéutico pueden utilizarse como agentes terapéuticos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas. Pueden utilizarse especialmente en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares y renales. Ejemplos de tales enfermedades son la hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal y de miocardio, y deterioro de la función renal. También pueden usarse para prevenir la restenosis después de una angioplastía con balón o stent, para tratar la disfunción eréctil, la glomerulonefritis, el cólico renal y el glaucoma. Además, pueden usarse en la terapia y la profilaxis de las complicaciones diabéticas, complicaciones de la cirugía vascular o cardíaca o después del trasplante de órganos, complicaciones del tratamiento con ciclosporinas, como así también otras enfermedades de las que se sabe actualmente están relacionadas con el RAS.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con el RAS, tales como hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal y de miocardio, y deterioro de la función renal, método que comprende administrar un compuesto como el definido anteriormente a un ser humano o animal.

La invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula general I según se definieron anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con el RAS, tales como hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal y de miocardio y deterioro de la fundión renal.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como los definidos anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con el RAS, tales como hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal y de miocardio y deterioro de la función renal.

Los compuestos de fórmula I también pueden utilizarse en combinación con uno o más sustancias terapéuticamente útiles adicionales, por ejemplo con otros inhibidores de la renina, con inhibidores de ACE, con antagonistas del receptor de angiotensina, con diuréticos, con bloqueantes de los canales de calcio, con antagonistas de receptores de endotelina o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de episodios cardiovasculares o insuficiencia renal.

Todas las formas de profármacos que conduzcan a un componente activo comprendido por la fórmula general I anterior están incluidos en la presente invención.

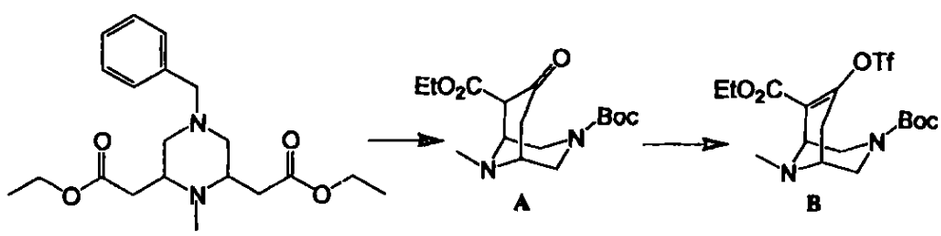
Los compuestos de fórmula general I pueden fabricarse por los métodos detallados a continuación, por los métodos descriptos en los ejemplos o por métodos análogos.

Preparación de los precursores:

Los precursores son compuestos que se prepararon como intermediarios clave y/o como bloques de construcción y que resultaron adecuados para ulteriores transformaciones en procedimientos químicos paralelos.

La biciclononanona **A** se preparó a partir del ácido (4-bencil-6-etoxicarbonilmetil-1metilpiperazin-2-il)acético, etil éster (Solicitud de Patente WO92/05174) según se describe en el Esquema 1. El derivado **A** podría estar presente también en forma enólica. Con el objeto de permitir un acoplamiento en la posición 7 de la biciclononanona **A** con bromuros de arilo, se preparó el vinil triflato derivado **B**.

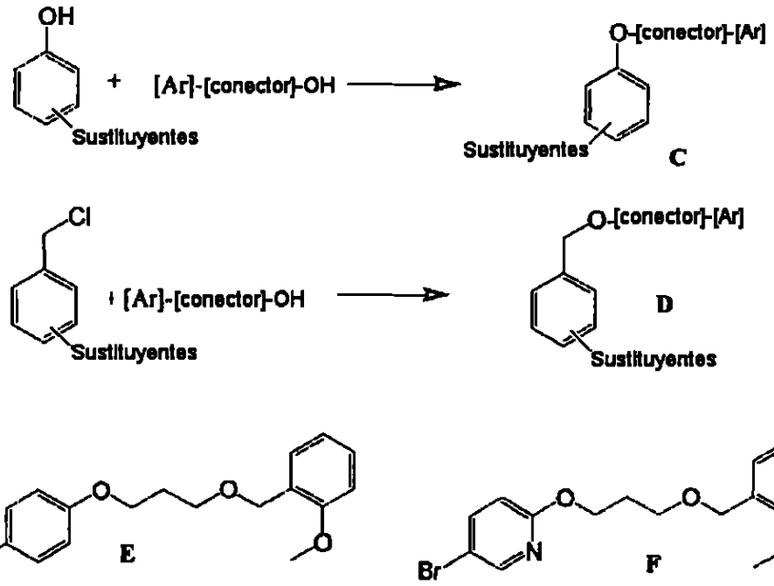
Esquema 1



Los componentes bromoarilo pueden prepararse según se describe en el

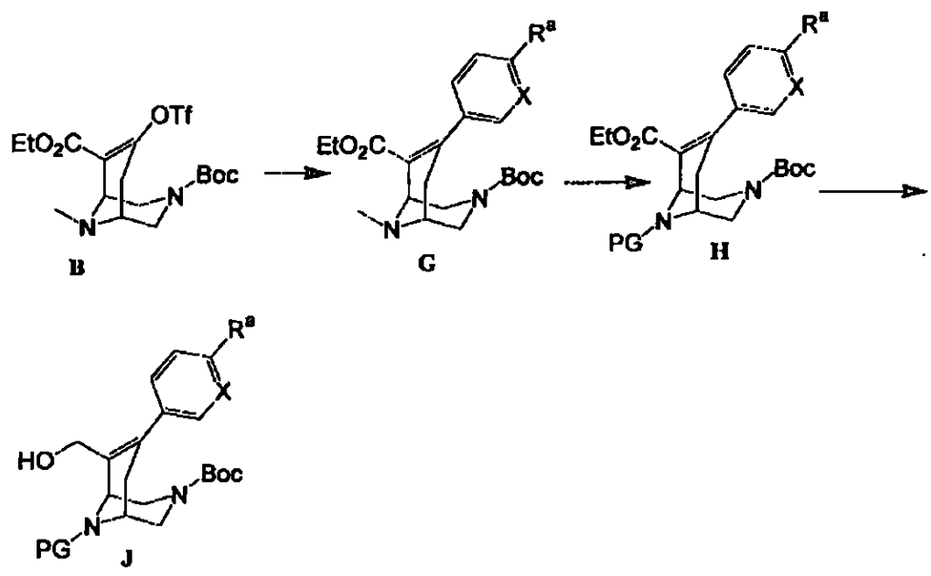
Esquema 2. Un acoplamiento de *Mitsunobu* (→ compuestos de tipo **C**) o la alquilación de un alcohol con un cloruro de bencilo (o bromuro, → compuestos de tipo **D**) son con frecuencia los métodos convenientes. Los derivados **E** y **F** se prepararon en un paso a partir de 1-(3cloropropoximetil)-2-metoxibenceno (Vieira E. *et al., Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, *9*, 1397) o 3-(5-bromopiridin-2-iloxi)propan-1-ol (Solicitud de Patente WO 98/39328) de acuerdo con estos métodos. También podrían usarse otros métodos para la preparación de éteres o tioéteres, como una síntesis de *Williamson* (véase por ejemplo March, J, "Advanced Organic Chemistry,", 3ra. ed., John Wiley and sons, 1985).

Esquema 2



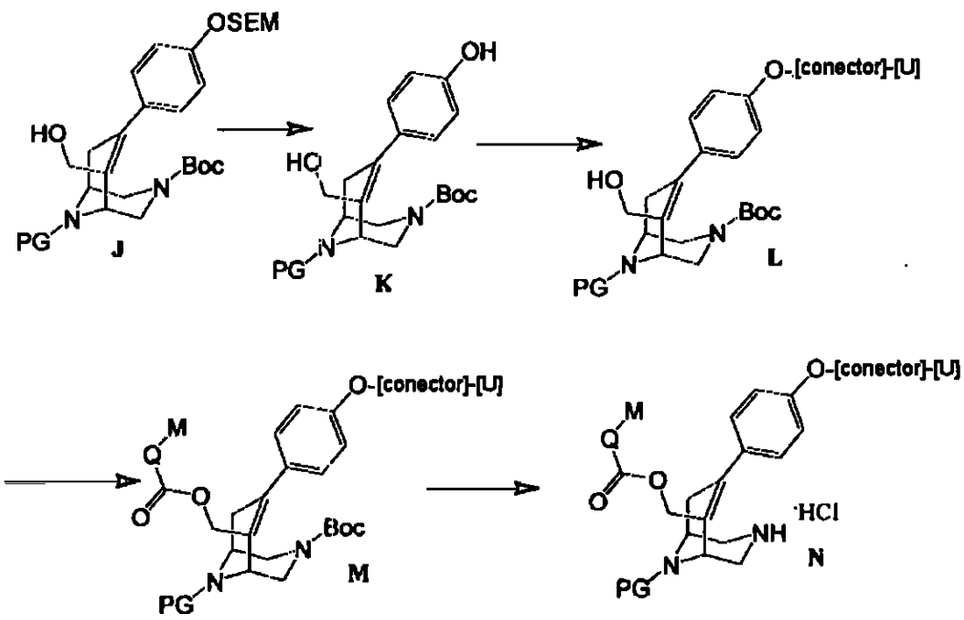
Como se muestra en el Esquema 3, estos bromoaril derivados podrían acoplarse luego al triflato **B** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o un complejo de Pd(0) relacionado con el fin de obtener biciclononenos **G** (para detalles ver los correspondientes ejemplos). La manipulación de grupos protectores conduciría a los biciclononenos H, que pueden reducirse finalmente a los alcoholes derivados **J**.

Esquema 3



Si R^a es O-SEM y X es CH, en compuestos de tipo **J**, el grupo protector SEM puede escindirse en condiciones levemente acídicas, mientras que el grupo protector Boc permanece inalterado, según se ilustra en el Esquema 4. el residuo fenólico del biciclononeno **K** podría luego alquilarse al biciclononeno **L**. Este alcohol intermediario se transformaría en el éster **M**, y el grupo protector Boc puede escindirse finalmente para dar el precursor **N**.

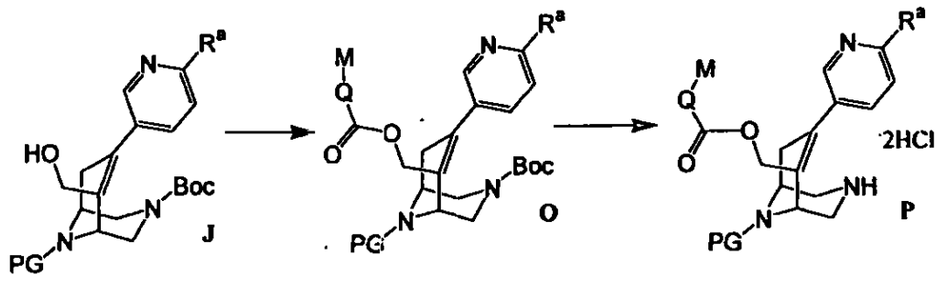
Esquema 4



167

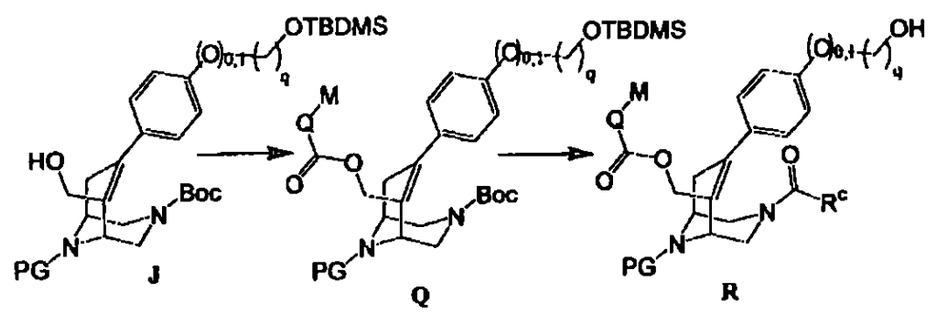
Si X es N (Esquema 3), los biciclononenos de tipo **J** pueden esterificarse a biciclononenos **O** que pueden desprotegerse a los precursores **P** (Esquema 5).

Esquema 5



Si, en los alcoholes **J**, X is CH (Esquema 6) y, por ejemplo, R^a is $O(CH_2)_qOTBDMS$ o $(CH_2)_qOTBDMS$ (Esquema 3), una esterificación podría conducir a los biciclononenos **Q** (Esquema 6). En condiciones acídicas, tanto los grupos Boc- como TBDMS- se escindirían y la amina secundaria podría acilarse, sulfonarse o alquilarse para dar los precursores **R**.

Esquema 6

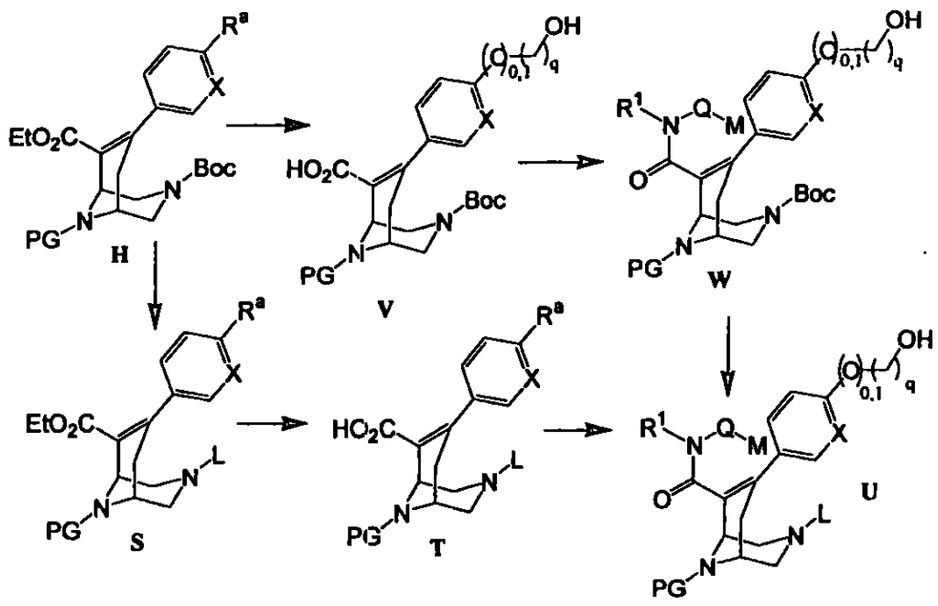


Como se ilustra en el Esquema 7, el grupo protector Boc de los biciclononenos **H** podría escindirse y la amina secundaria resultante acilarse, sulfonarse o N-alquilarse a los biciclononenos **S**. La saponificación del éster conduciría a los precursores **T**. Si, por ejemplo, R^a es $O(CH_2)_nOTBDMS$ o $(CH_2)_nOTBDMS$, el silil éter se escindiría simultáneamente durante la ruptura del grupo protector Boc o durante la saponificación. El ácido podría transformarse en una amida para conducir a los precursores **U**. Alternativamente,

170

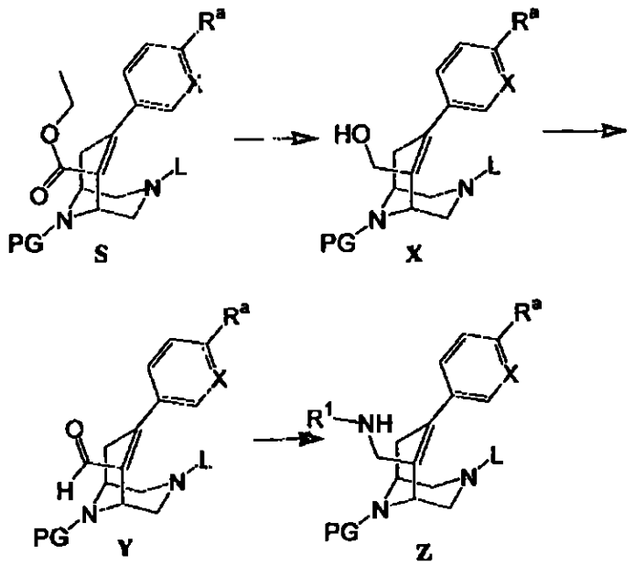
las amidas **U** pueden prepararse a partir de los biciclononenos **H** a través de los ácidos **V**, con simultánea ruptura del silil éter. La reacción de los ácidos **V** con aminas podría dar las amidas **W** que pueden transformarse en los precursores **U**. Las aminas pueden prepararse de acuerdo con la literatura o como se describe en la parte experimental.

Esquema 7



Como se ilustra en el Esquema 8, los biciclononenos **S** podrían reducirse a los correspondientes alcoholes **X**. El alcohol derivado **X** podría oxidarse entonces a los aldehídos **Y**, que podrían transformarse en los precursores **Z** por aminación reductiva.

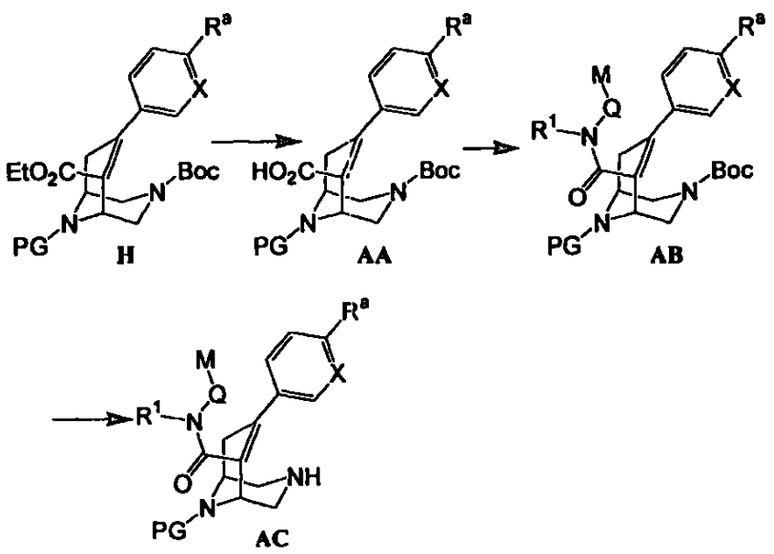
Esquema 8



169

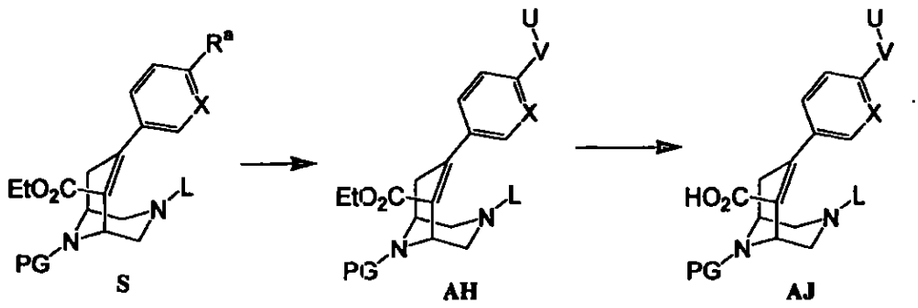
Como se muestra en el Esquema 9, un compuesto de tipo **H** también podría saponificarse a un compuesto de tipo **AA**. Después de un acoplamiento de amida a un derivado de tipo **AB**, la eliminación del grupo Boc daría un precursor de tipo **AC**.

Esquema 9



Como se ilustra en el Esquema 10, un compuesto de tipo **S** también podría transformarse en un compuesto de tipo **AH** que a su vez puede saponificarse a un precursor de tipo **AJ**.

Esquema 10

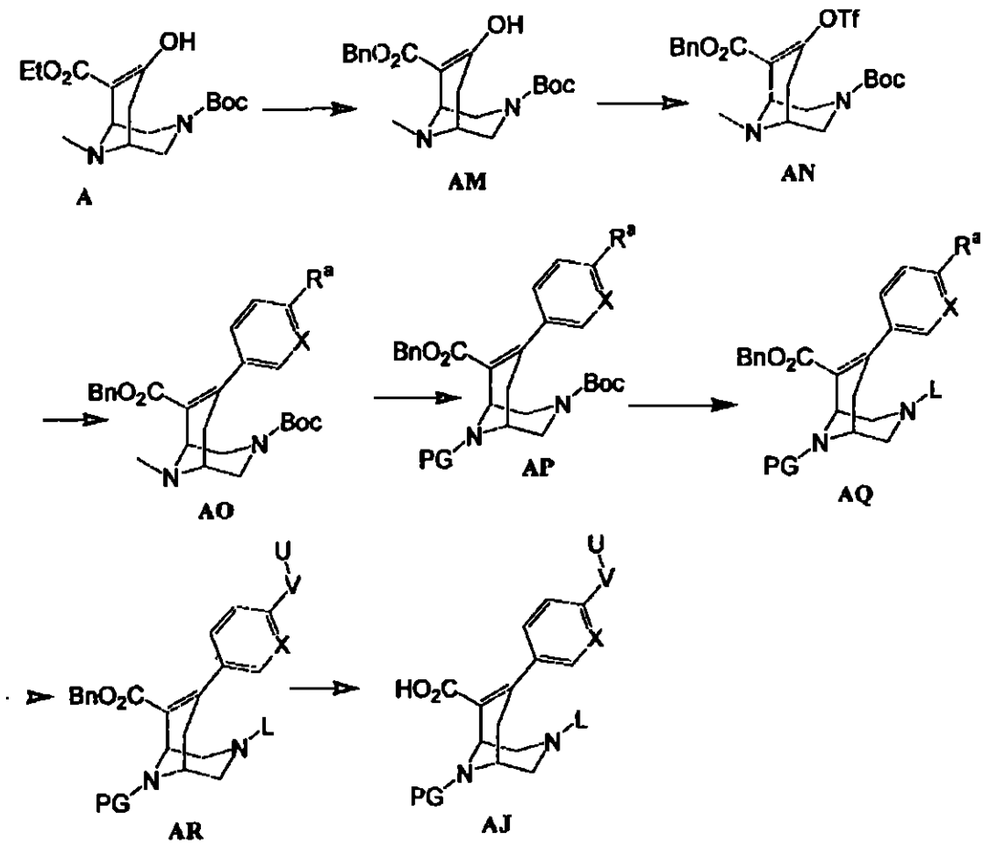


Alternativamente los precursores de tipo **AJ** podrían prepararse a partir de la biciclononanona **A**, pero usando el bencil éster en lugar del etil éster, como se ilustra en el Esquema 11. después de una transesterificación al compuesto

172

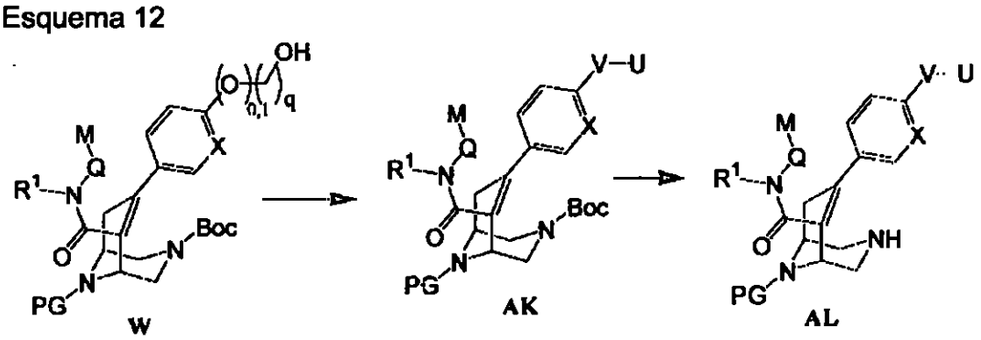
AM, reacciones similares a las descriptas aquí anteriormente conducirían a los compuestos **AN**, **AO**, **AP**, **AQ**, **AR** y finalmente **AJ**.

Esquema 11



Como se muestra en el Esquema 12, un precursor de tipo **AL** podría prepararse también en dos pasos a partir de un compuesto de tipo **W**.

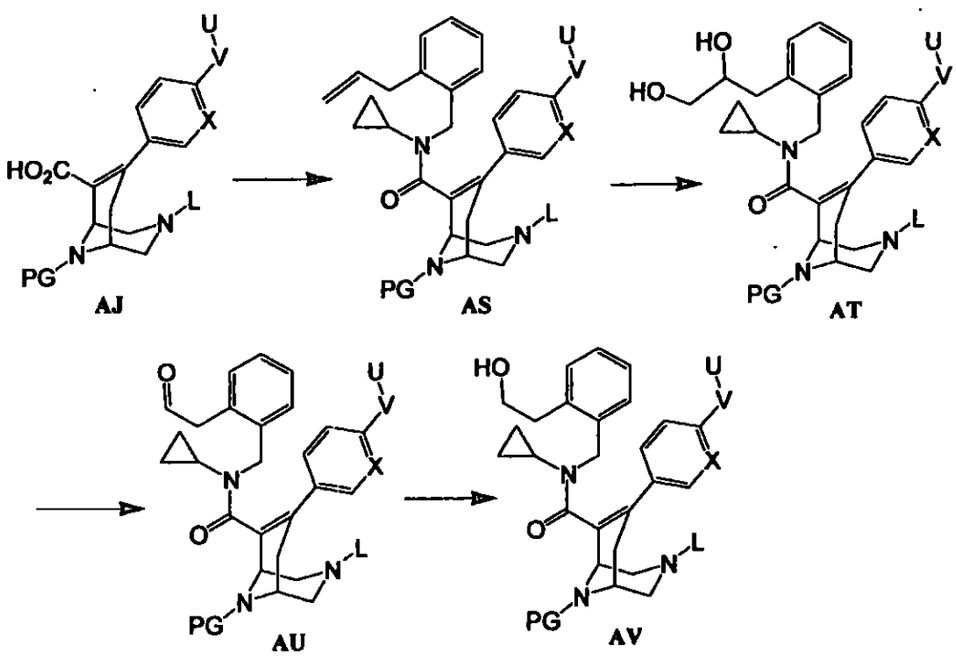
Esquema 12



171

A veces podría ser necesario transformar un sustituyente en forma adicional después de unirlo a la estructura bicíclica. Por ejemplo, un compuesto de tipo **AS**, obtenido por acoplamiento de amida a partir de un compuesto de tipo **AJ**, podría transformarse en un precursor de tipo **AT**, **AU** o **AV**, según se ilustra en el Esquema 13.

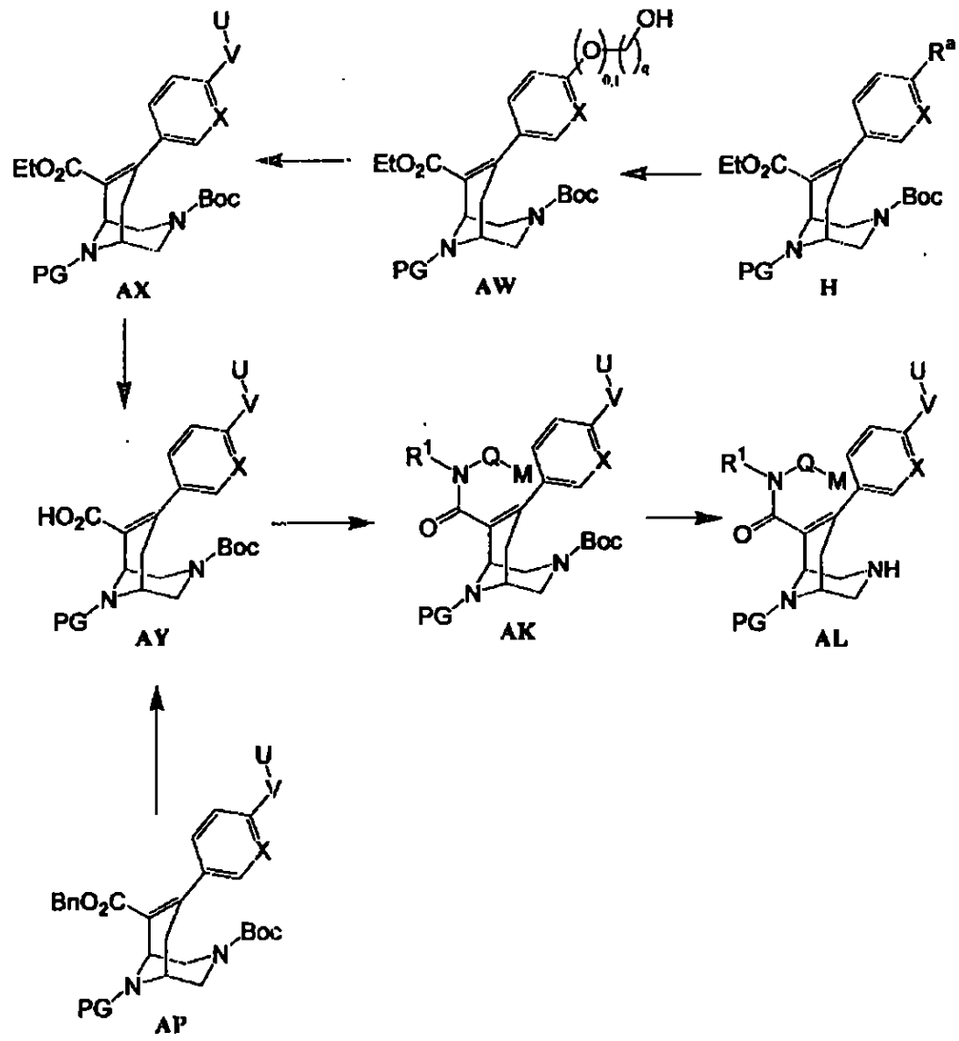
Esquema 13



Como se ilustra en el Esquema 14, los compuestos de tipo **H** podrían desprotegerse a los compuestos de tipo **AW**. Este tipo de compuestos podrían transformarse luego en compuestos de tipo **AX** y finalmente en compuestos de tipo **AY**. Los compuestos de tipo **AY** también podrían prepararse a partir de compuestos de tipo **AP**. Los compuestos de tipo **AY** podrían transformarse en compuestos de tipo **AK**. Los compuestos de tipo **AK** podrían transformarse finalmente en precursores de tipo **AL**.

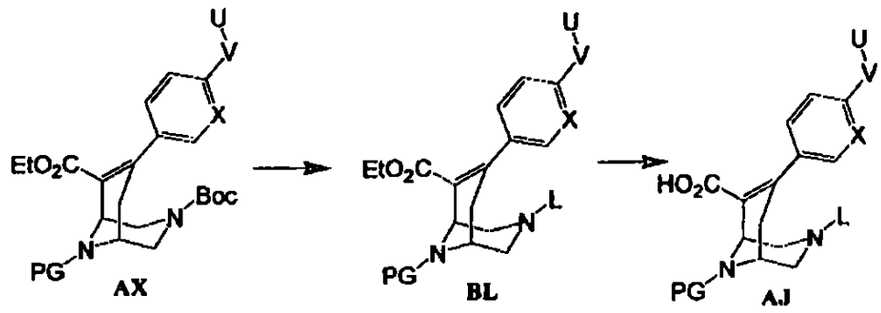
Esquema 14

172



Alternativamente, como se muestra en el Esquema 15, **AX** podría transformarse en un compuesto de tipo **BL**, que podría conducir luego a un compuesto de tipo **AJ**.

Esquema 15

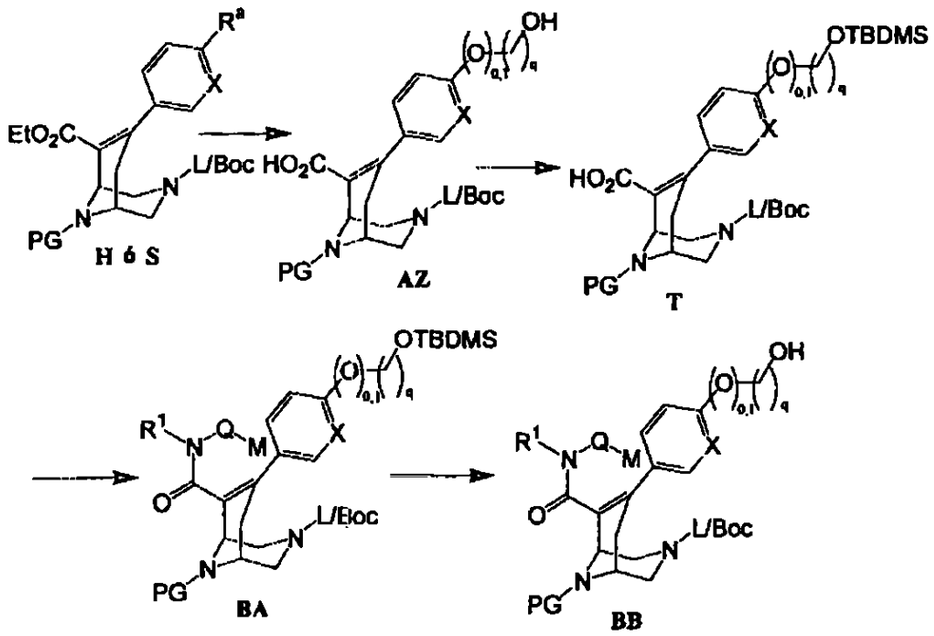


175

173

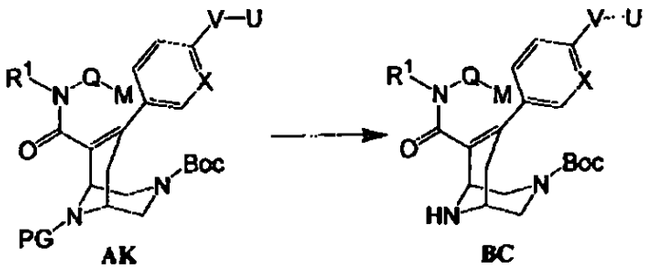
Como se muestra en el Esquema 16, los compuestos de tipo **H** o **S** podrían transformarse en compuestos de tipo **AZ** (el sustituyente de la posición N(3) ser L o Boc). Luego podrían obtenerse compuestos de tipo **T** que podrían posteriormente transformarse en compuestos de tipo **BA**. Finalmente podrían prepararse precursores de tipo **BB**.

Esquema 16



También, como se muestra en el Esquema 17, podrían transformarse compuestos de tipo **AK** en precursores de tipo **BC**.

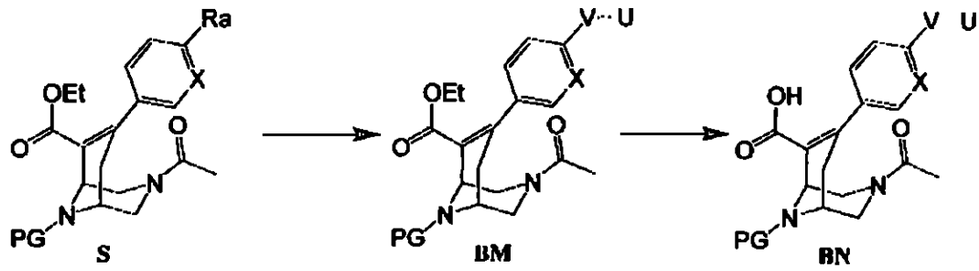
Esquema 17



176

También, un compuesto de tipo **S** podría transformarse en un compuesto de tipo **BM**, como se muestra en el Esquema 18. Un compuesto de tipo **BM** podría luego saponificarse a un precursor de tipo **BN**.

Esquema 18



Preparación de las aminas secundarias

Podría ser necesario preparar también aminas secundarias. Esto podría realizarse por aminación reductiva a partir de la amina y aldehído correspondientes, o por acoplamiento de amida, a partir de la amina y el ácido carboxílico correspondientes, seguido de reducción con LAH o borano. Estos procedimientos estándar están bien descriptos en la literatura. (la 2-alilfenil)ciclopropilamina, necesaria por ejemplo en el Esquema 13, podría prepararse por alilación del 2-bromobenzaldehído, protegido en forma de acetal; la posterior desprotección a 2-alilbenzaldehído y la aminación reductiva conducirían a la amina deseada.

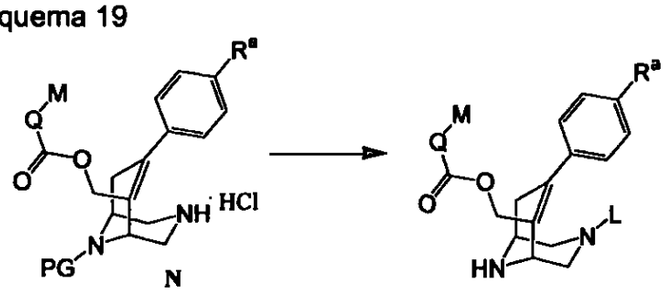
Preparación de compuestos finales

A partir de los precursores preparados como se describió anteriormente, pueden prepararse los compuestos finales utilizando técnicas químicas paralelas. Para los ejemplos específicos, véase la parte experimental.

Los diazabiciclononenos de tipo **N** pueden acilarse o alquilarse o sulfonarse usando procedimientos estándar (Esquema 19), y luego desprotegerse directamente para dar los compuestos finales (para la numeración, ver los ejemplos específicos). En cada caso, la purificación por HPLC preparativa podría dar las correspondientes sales del TFA o formiatos.

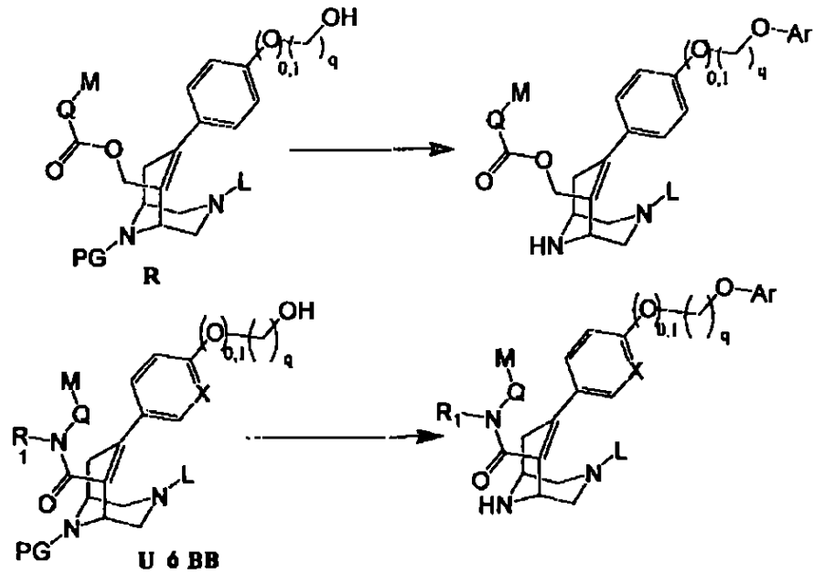
175

Esquema 19



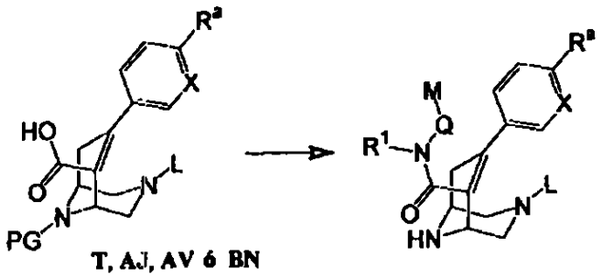
Los precursores **R**, **U** o **BB** (con un sustituyente L en la posición N(3)) podrían transformarse en los correspondientes aril éteres (Esquema 20), usando las condiciones de reacción de *Mitsunobu*. Después de la desprotección, se obtienen los compuestos finales.

Esquema 20



Los precursores **T**, **AJ** o **AV** podrían someterse a un acoplamiento de amida (Esquema 21). La desprotección conduciría a los compuestos finales deseados.

Esquema 21

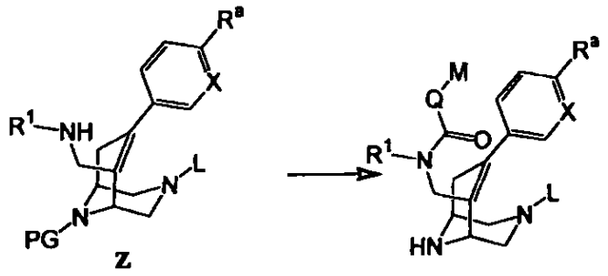


178

176

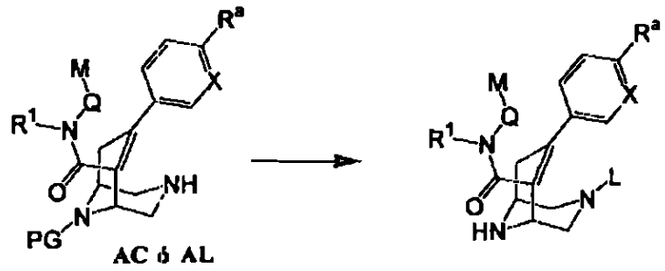
Los compuestos **Z** podrían hacerse reaccionar con agentes acilantes (o sulfonantes) para conducir también a las correspondientes amidas (o sulfonamidas) (Esquema 22). La desprotección conduciría a los compuestos finales.

Esquema 22



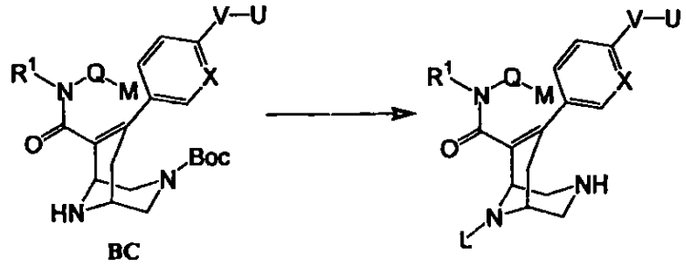
Los compuestos de tipo **AC** o **AL** pueden hacerse reaccionar también con agentes acilantes, sulfonantes o alquilantes (Esquema 23). Después de la desprotección, se obtendrían los compuestos finales.

Esquema 23



Los precursores de tipo **BC** podrían conducir también a compuestos finales como los indicados en el Esquema 24.

Esquema 24



Síntesis enantioselectiva:

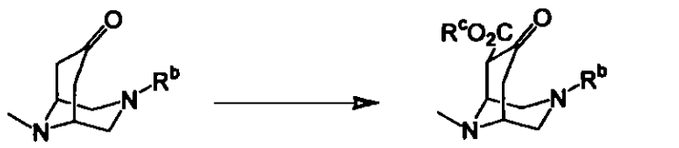
Los compuestos de la presente invención contienen al menos dos centros

179

177

quirales que, sin embargo, no son independientes uno del otro. Los métodos de síntesis presentados hasta ahora podrían conducir a racematos. Ambos enantiómeros podrían prepararse en forma selectiva partiendo de un derivado de biciclononano meso, como el compuesto **AD** (Blount B. K., Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, **1932**, 2485) o **AE**, preparado de modo similar al compuesto **A** con una posterior descarboxilación (Esquema 25). Por ejemplo, el compuesto **AE** podría acilarse estereoselectivamente a los derivados de biciclononano **AF** o **AG** como se describió ya en otra parte para compuestos similares (Majewski M., Lasny R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5825). De manera similar, podría prepararse el otro enantiómero.

Esquema 25



AD: R^b = Me
AE: R^b = Boc

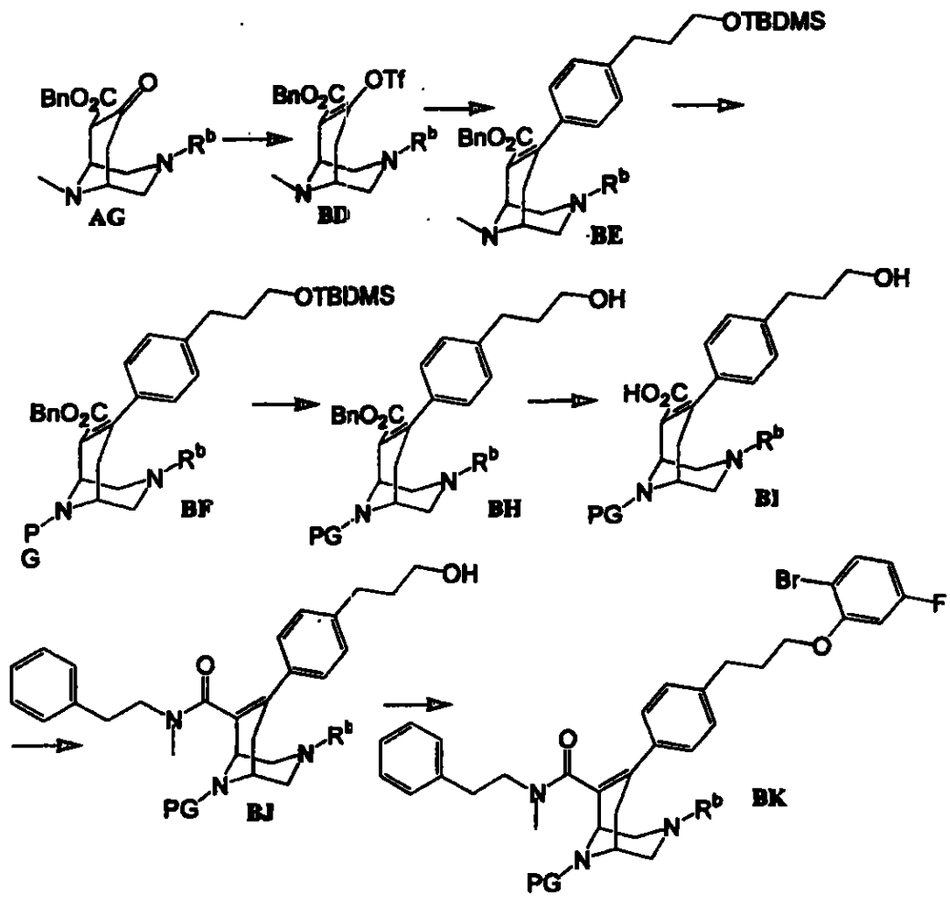
AF: R^b = Boc, R^c = Me
AG: R^b = Boc, R^c = Bn

Finalmente, podría prepararse el precursor **BK** como se describe en el Esquema 2.

Esquema 26

180

178



Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácido, aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral, o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo que resultará familiar para toda persona entrenada en el arte, convirtiendo los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácido, aceptables desde el

181

punto de vista farmacéutico, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica, junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, de desearse, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales vehículos adecuados no sólo son inorgánicos, sino también orgánicos. De este modo, por ejemplo, pueden usarse como materiales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina, la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehículos para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en el caso de las cápsulas blandas de gelatina y dependiendo de la naturaleza del componente activo, no se requieren vehículos). Los materiales vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales vehículos adecuados para inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, gliceroles y aceites vegetales. Los materiales vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículos adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles y derivados de la celulosa.

Se consideran adyuvantes farmacéuticos a los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para la modificación de la presión osmótica, sustancias buffer, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes usuales.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y la forma de administración, y por supuesto se ajustará a

los requerimientos individuales de cada caso en particular. En caso de pacientes adultos, se considera una dosis diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1 a 500 mg, preferentemente 5 a 200 mg de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. No obstante, no limitan su alcance en ningún modo.

Ejemplos

Observaciones generales

Se caracterizó a los compuestos al menos por LC-MS y ^{1}H-NMR. En la presente sólo se muestran datos de LC-MS.

Abreviaturas

AcCl	Cloruro de acetilo
ACE	Enzima Convertidora de la Angiotensina
AcOH	Ácido acético
Ang	Angiotensina
aq.	acuoso
9-BBN	9-Borabiciclo[3,3,1]nonano
Bn	Bencilo
Boc	*ter*-Butiloxicarbonilo
BSA	Albúmina sérica bovina
BuLi	n-Butilitio
CDI	1,1-Carbonildiimidazol
conc.	concentrado
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

EDC HCl	Clorhidrato de etil-N,N-dimetilaminopropilcarbodiimida
EIA	Enzimoinmunoensayo
eq.	equivalente
Et	Etil
EtOAc	Acetato de etilo
FC	Cromatografía Flash
HOBt	Hidroxibenzotriazol
KHMDS	Hexametildisilazida de potasio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
MeOH	Metanol
MPLC	Cromatografía Líquida de Presión Media
NMO	N-Metilmorfolina N-óxido
org.	orgánico
PG	Grupo protector
F	Fenil
RAS	Sistema Renina Angiotensina
RP18	Columna en fase reversa, rellena con hidrocarburos de C_{18}
ta	temperatura ambiente
SEM	Trimetilsililhidroximetil
sol.	Solución
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBDMS	*ter*-Butildimetilsililo
TBDPS	*ter*-Butildifenilsililo
TBuOH	*ter*-Butanol
TBuOK	*ter*-Butilato de potasio
Tf	Trifluorometilsulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Delgada

182

TMAD N,N,N',N'-Tetrametilazodicarboxamida

Preparación de los precursores

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-9-metil-7-oxo-3,9-diazabiciclo[3,3,1]nonano-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (A)

Se disolvió ácido (4-bencil-6-etoxicarbonilmetil-1-metil-piperazin-2-il) acético etil éster (Patente WO 92/05174) (71,0 g, 0,196 mol) en MeOH (400 mL). Se agregó TFA (77,8 mL, 1,02 mol) y se purgó el balón con nitrógeno. Se agregó Pd/C (10%, 50% de humedad, 3,6 g). Se cerró el balón y se lo purgó con hidrógeno (3x). Después de 1 día, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo espumoso (92,7 g) se secó con alto vacío. Se calentó a reflujo una sol. de tBuOK (117,2 g, 1,04 mol) en tolueno (3,07 L). Una sol. de la piperazina cruda obtenida en primer término, disuelta en THF (300 mL), se agregó gota a gota durante 50 min. La mezcla de color negro se agitó durante 10 min. más y se dejó enfriar a rt. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se agregó AcOH (36,6 mL, 0,635 mol). Los solventes se eliminaron a presión reducida. Este material crudo se suspendió en CH_2Cl_2 (400 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó DIPEA (19,1 mL, 112 mmol). Se agregó gota a gota una sol. de Boc_2O (24,3 g, 113 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL). La mezcla se agitó durante 1 hs a 0 °C, luego 1 hs a rt. Se lavó con Na_2CO_3 aq. 10% (2x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 -a EtOAc). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (24,5 g, 38%). R_f = 0,05 (EtOAc/heptano 1:1) o 0,56 (MeOH/CH_2Cl_2 1:9). LC-MS: R_t = 2,94; ES+: 325,19.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-9-metil-7-trifluorometansulfoniloxi-3,9-diazabiciclo-[3,3,1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (B)

Una sol. de biciclononanona **A** (2,22 g, 6,80 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a 0 °C y se le agregó NaH (alrededor de 60% en aceite mineral, 326 mg, alrededor de 8,2 mmol). Se observó la emanación de gas. Después de 20 min, se agregó Tf_2NPh (3,22 g, 9,00 mmol). Diez min más tarde, se retiró el baño de hielo.

185

Después de 3 hs, la sol. se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación por FC (EtOAc/heptano 3:1 www EtOAc) produjo el compuesto del título en forma de un aceite (2,50 g, 80%). R_f = 0,15 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 4,73; ES+: 458,95.

Compuestos de tipo C

3-(4-Bromofenil)prop-1-il 2-clorofenil éter (C1)

A una sol. de 3-(4-bromofenil)propan-1-ol (Glover S. A., y col.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7247; 24,5 g, 0,114 mol) en tolueno (600 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se le agregaron 2-clorofenol (17,4 mL, 0,171 mmol), diisopropil azodicarboxilato (33,1 mL, 0,171 mol) y tri-n-butilfosfina (42,2 mL, 0,171 mol). La sol. se calentó a reflujo y se agitó bajo reflujo durante una noche. Se dejó enfriar a rt y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl aq. 1M (1x) y NaOH aq. 1M (2x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (éter de petróleo Et_2O/éter de petróleo 1:99 1:19) condujo al compuesto del título (15,1 g, 41%). R_f = 0,70 (EtOAc/heptano 1:3).

2-(4-Bromofenil)-et-1-il 2,3,5-trimetilfenil éter (C2)

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)etanol (20,0 mL, 143 mmol), 2,3,5-trimetilfenol (31,1 g, 229 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (72,1 g, 286 mmol) y tributilfosfina (88 mL; 357 mmol) en tolueno (2,00 L) se calentó a reflujo durante 2 hs y se dejó enfriar a rt. La mezcla se filtró, lavó con tolueno y los solventes se eliminaron parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con Et_2O y se lavó con NaOH aq. 1M (2x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (éter de petróleo Et_2O/éter de petróleo 1:3) produjo el compuesto del título (33,1 g, 73%). LC-MS: R_t = 6,95.

1-Bromo-4-[3-(2-metoxibencil)propoxi] benceno (E)

Se disolvieron 4-bromofenol (4,32 g, 25,0 mmol) y 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxi-benceno (Vieira E., y col., *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, *9*, 1397, 4,88 g, 22,7 mmoL) en DMF (150 mL). Se agregaron NaI (1,50 g, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (16,3 g, 50,0 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 6 hs, antes de lo cual se dejó enfriar a rt. Después de diluir con EtOAc (600 mL), la mezcla se lavó con agua (1x), NaOH aq. 1M (1x) y HCl aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (Et_2O/éter de petróleo 1:9 1:4) produjo el compuesto del título (5,66 g, 71%). R_f = 0,60 (Et_2O/heptano 1:1).

5-Bromo-2-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridina (F)

Se diluyó 3-(5-bromopiridin-2-iloxi)propan-1-ol (Solicitud de Patente WO 98/39328, 1,05 g, 4,51 mmol) a rt en DMF (24 ml) y se enfrió la sol. a 0 °C. Se agregó NaH (55 - 65 % en peso en aceite mineral, 193 mg, 4,42 - 5,23 mmol) y la mezcla de color amarillo se agitó durante 20 min. Se agregó cloruro de 2-metoxibencilo (1,49 ml, 10,7 mmol), se dejó entibiar la solución a rt y se agitó durante 4 hs. Se desactivó la mezcla con hielo y se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera y agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (Et_2O, heptano 1:39 1:19) produjo el compuesto del título (627 mg, 40 %) en forma de un aceite. R_f = 0,07 (Et_2O / heptano, 1:3).

Compuestos de tipo G

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-9-Metil-7-[4-(2-trimetilsilaniletoximetoxi)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G1)

Una sol. de [2-(4-bromofenoximetoxi)etil]trimetilsilano (Blass B. E., y col., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1611, 4,13 g, 13,6 mmol) en THF (30 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 9,1 mL, 14,6 mmol). La sol. se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó una sol. de $ZnCl_2$ preparada a partir de $ZnCl_2$ (2,23 g, alrededor de 16,4 mmol) secado con alto vacío durante 2 hs a 140 °C y THF (35 mL), y la sol. resultante se dejó entibiar hasta rt. Se agregó una sol. de

biciclononeno **B** (2,50 g, 5,45 mmol) en THF (5 mL) y luego $Pd(PPh_3)_4$ (157 mg, 0,136 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 90 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a rt y se desactivó con HCl aq. 1M. La mezcla se diluyó con EtOAc y lavó con Na_2CO_3 aq. 10% (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:39 1:24 1:20) produjo el compuesto del título en forma de un aceite (2,90 g, 99%). R_f = 0,39 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 4,35; ES+: 533,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-(4-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]fenil)-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G2)

Una sol. de [2-(4-bromofenil)etoxi]-*ter*-butildimetilsilano (Fuji K., y col., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6553, 21,8 g, 69,1 mmol) en THF (250 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,55M en hexano, 44,6 mL, 69,1 mmol). La sol. se volvió temporalmente de color naranja, y luego de color amarillento. Después de 30 min, se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 70 mL, 70 mmol, preparado tal como se describe para **G1**). Se dejó entibiar la sol. hasta rt. Se agregaron triflato de vinilo **B** (12,91 g, 28,2 mmol) disuelto en THF (20 mL), y $Pd(PPh_3)_4$ (600 mg, 0,519 mmol). La sol. se agitó a rt durante 90 min y luego se agregó HCl aq. 1M (1 mL). La mezcla se diluyó en EtOAc y se lavó con NaOH aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 1:24 3:47 2:25) produjo el compuesto del título (10,91 g, 70%). R_f = 0,65 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 5,32; ES+: 545,49.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G3)

Una sol. de [3-(4-bromofenil)propoxi]-*ter*-butildimetilsilano (Kiesewetter D. O., *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 2183, 22,60 g, 68,6 mmol) en THF (250 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,55M en hexano, 44,3 mL, 68,6 mmol). La

186

sol. se volvió de color naranja y luego de color verde oscuro. Después de 30 min, se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 69 mL, 69 mmol, preparado tal como se describe para **G2**), mientras la sol. se volvía de color amarillo intenso. La mezcla se dejó entibiar hasta rt. Se agregaron triflato de vinilo **B** (12,91 g, 28,2 mmol) en THF (20 mL) y luego $Pd(PPh_3)_4$ (600 mg, 0,519 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 90 min y se agregó HCl aq. 1M (1 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre MgSO4, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 1:24 3:47 2:23) dio el producto del título (10,76 g, 70%). R_f = 0,60 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 4,95; ES+: 559,51.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G4)

Una sol. del derivado bromopiridinilo **F** (300 mg, 852 µmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,55M en hexano, 0,580 ml, 889 µmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 0,94 ml, 0,94 mmol, preparado tal como se describe para **G2**) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta rt. Se agregó triflato de vinilo **B** (259 mg, 596 µmol) en THF (1 ml), seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (20,4 mg, 16,6 µmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hs. Se finalizó la reacción con la adición de hielo. Después de diluir con EtOAc (125 ml), la mezcla de reacción se lavó con Na_2CO_3 10% aq. y los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (CH_2Cl_2/MeOH: 39:1 29:1 24:1 19:1 9:1) condujo al compuesto del título (197 mg, 54 %). R_f = 0,35 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1). LC-MS: R_t = 4,06; ES+: 582,78.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G5)

Una sol. del derivado bromofenilo **E** (5,60 g, 15,9 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,55M en hexano, 10,3 mL, 15,9 mmol). La sol.

189

se agitó a -78 °C durante 30 min y se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 17,5 mL, 17,5 mmol, preparado tal como se describe para **G2**). Después de entibiar hasta rt, se agregó una sol. de triflato de vinilo **B** (3,63 g, 7,90 mmol) en THF (5 mL), seguida por $Pd(PPh_3)_4$ (205 mg, 0,177 mmol). La mezcla se calentó a reflujo mientras se volvía de color negro. Después de 1 hs, la mezcla de reacción se dejó enfriar a rt. Se agregó hielo y se diluyó en EtOAc. Los extractos org. se lavaron con NaOH aq. 1M (1x) y se secaron sobre $MgSO_4$. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3:97 1:24 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (4,57 g, 99%). R_f = 0,50 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 4,17; ES+: 581,60.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G6)

Una sol. del derivado bromofenilo **C1** (16,0 g, 49,0 mmol) en THF (700 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,55M en hexano, 34,8 mL, 54,0 mmol). La sol. se agitó a -78 °C durante 30 min y se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 54,0 mL, 54,0 mmol, preparado tal como se describe para **G2**). Después de entibiar hasta rt, se agregó una sol. de triflato de vinilo **B** (15,0 g, 32,7 mmol) en THF (50 mL), seguida por $Pd(PPh_3)_4$ (945 mg, 0,818 mmol). La sol. se calentó a reflujo. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a rt. Se agregó hielo y la mezcla se diluyó en EtOAc. La fase org. se lavó con NaOH aq. 1M (1x) y se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3:97 1:24 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (10,5 g, 58%). LC-MS: R_t = 4,41; ES+: 555,13.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G7)

Se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 218 mL, 350 mmol) a una sol. de [2-(4-bromo-fenoxi)etoxi]-*ter*-butildimetilsilano (Morita, C.;y col.; *Heterocycles*, **2000**, *52*, 1163; 129 g, 342 mmol) en THF (1,0 L) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 hs

a -78 °C, y se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 400 mL, 400 mmol, preparado tal como se describe para **G2**). La mezcla se dejó entibiar hasta rt. Se agregaron biciclononeno **B** (78,4 g, 171 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,94 g, 4,28 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 hs, y se dejó enfriar a rt. Se agregó HCl aq. 1M (2 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (2 L) y se lavó con NaOH aq. 1M (750 mL). Los extractos aq. se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 1:24 3:47 2:23) produjo el compuesto del título (87,7 g, 91%). R_f = 0,60 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 4,74; ES+: 561,41.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildifenilsilaniloxi)etil]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster (G8)

Se agregó BuLi (1,5 M en hexano, 13,4 mL, 20 mmol) a una sol. de [2-(4bromo-fenil)etoxi]-*ter*-butildifenilsilano (8,79 g, 20,0 mmol, preparada a partir de [2-(4-bromofenil)etanol, TBDPS-Cl e imidazol en DMF) en THF (40 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, y se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 24 mL, 24 mmol, preparado tal como se describe para **G2**). La mezcla se dejó entibiar hasta rt. Se agregaron biciclononeno **B** (3,67 g, 8,00 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$, (231 mg, 0,20 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 40 min, y se dejó enfriar a rt. Se agregó HCl aq. 1M (2 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH aq. 1M. Los extractos aq. se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 1:24 3:47 2:23) produjo el compuesto del título (4,32 g, 81%). LC-MS: R_t = 1,06; ES+: 669,49.

Compuestos de tipo H

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[4-(2-trimetilsilaniletoximetoxi)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H1)

189

Se agregó β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (6,60 g, 27,5 mmol) a una sol. de biciclononeno **G1** (2,93 g, 5,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 mL). La sol. se calentó a reflujo. Después de 3 hs, la mezcla de reacción se dejó enfriar a rt, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3 1:1) produjo el compuesto del título en forma de un aceite (3,31 g, 83%). R_f = 0,52 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,40; ES+: 742,52.

Ácido *(rac.)*-(1R,5S*)-7-{4-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H2)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G2** (10,91 g, 20,0 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (24,0 g. 100 mmol), y 1,2-dicloroetano (210 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:9 1:4 2:3) produjo el compuesto del título (13,75 g, 94%). R_f = 0,64 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,66; ES+: 755,37.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-l,1-dimetiletil) éster (H3)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G3** (10,96 g, 19,6 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (23,5 g, 98,1 mmol), y 1,2-dicloroetano (210 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:9 1:4 2:3) produjo el compuesto del título (13,50 g, 92%). R_f = 0,58 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,79; ES+: 769,49.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H4)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G4** (373 mg, 0,642 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (770 mg, 3,11 mmol), y 1,2-dicloroetano (8 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:9

192

1:4 1:3) produjo el compuesto del título (382 mg, 77%). R_f = 0,47 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,14; ES+: 770,50.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H5)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G5** (4,57 g, 7,87 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (9,44 g, 39,4 mmol), y 1,2-dicloroetano (100 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:9 1:4 1:1) produjo el compuesto del título (5,35 g, 88%). R_f = 0,46 (EtOAc/heptano 1:1).

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo-(3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H6)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G6** (10,51 g, 18,9 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (22,7 g, 94,7 mmol), y 1,2-dicloroetano (350 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:8 1:4 1:1) produjo el compuesto del título (12,5 g, 88%).

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H7)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G7** (87,7 g, 156 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (188 g, 784 mmol), y 1,2-dicloroetano (1,75 L). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:19 1:3) produjo el compuesto del título (111 g, 95%). R_f = 0,75 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,84.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildifenilsilaniloxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (H8)

Como para la preparación del compuesto **H1**, a partir de biciclononeno **G8**

(4,32 g, 6,46 mmol), β,β,β-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (7,75 g, 32,3 mmol), y 1,2-dicloroetano (100 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:19 1:3) produjo el compuesto del título (4,97 g, 90%). R_f = 0,75 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t =1,35.

Compuestos de tipo J

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-hidroximetil-7-[4-(2-trimetilsilaniletoximetoxi)-fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (J1)

Una sol. de biciclononeno **H1** (3,31 g, 4,58 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó DIBAL (1M en tolueno, 10,1 mL, 10,1 mmol). La sol. se agitó durante 30 min a -78 °C y luego se dejó entibiar lentamente. Se agregó nuevamente DIBAL (5 mL) después de 1,5 hs (-65 °C). Posteriormente, se agregó DIBAL sucesivamente en porciones de 5 mL hasta que la TLC no mostró más materias primas. Luego, se agregaron hielo y agua a -50 °C. Se retiró el baño frío y la mezcla se entibió lentamente a rt. Se agregó más CH_2Cl_2 y la mezcla se lavó con HCl aq. 1M. la fase aq. se extrajo con CH_2Cl_2 (1x) y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de filtrar y evaporar los solventes a presión reducida, se purificó el residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (1,89 g, 60%). R_f = 0,50 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,08; ES+: 661,38, 702,83.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]fenil}-6-hidroximetil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (J2)

A una sol. de biciclononeno **H2** (1,57 g, 2,32 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) a -78 °C se le agregó DIBAL (1M en tolueno, 5,80 mL, 5,80 mmol). La sol. se agitó a -78 °C durante 1 hs. Se agregó hielo, y la mezcla se dejó entibiar a rt. Se agregó más CH_2Cl_2 y se lavaron los extractos org. con HCl aq. 1M (1x), se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:3) produjo el compuesto del

título (868 mg, 59%). LC-MS: R_t = 7,38; ES+: 715,48.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil)-6-hidroximetil-3,9-diazabiciclo[3,3,1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (J3)

Una sol. de biciclononeno **H3** (2,39 g, 3,20 mmol) en CH_2Cl_2 (55 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó DIBAL (1M en tolueno, 8,00 mL, 8,00 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hs. Se agregó hielo, y la mezcla se dejó entibiar hasta rt. Se agregó más CH_2Cl_2 y se lavaron los extractos org. con HCl aq. 1M (1x), se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:3) produjo el compuesto del título (1,34 g, 59%). LC-MS: R_t = 7,59; ES+: 727,54.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-hidroximetil-7-{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (J4)

Una sol. de biciclononeno **H4** (345 mg, 0,447 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó DIBAL (1M en tolueno, 1,92 mL, 1,92 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hs y se agregaron sucesivamente dos porciones de DIBAL (0,50 mL, 0,50 mmol). Después de 2 hs, se agregó hielo. La mezcla se dejó entibiar hasta rt y se diluyó con más CH_2Cl_2. Los extractos org. se lavaron con Na_2CO_3 aq. 10% (2x), se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3 3:1) produjo el compuesto del título (122 mg, 37%). R_f = 0,36 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6,51; ES+: 728,49.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-hidroximetil-7-(4-hidroxifenil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1)non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-triclor -1,1-dimetiletil) éster (K)

A una sol. de biciclononeno **J1** (1,89 g, 2,79 mmol) en THF/MeOH (1:1, 20 mL), se le agregó una sol. de H_2SO_4 conc.(0,100 mL) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó durante 3 hs a rt. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se

lavó con salmuera (1x) y. $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La cristalización del residuo a partir de EtOAc/heptano condujo al compuesto del título (1,03 g, 67%). R_f = 0,14 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 5,17; ES-: 547,06.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-hidroximetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (L)

A una sol. de biciclononeno **K** (1,03 g, 1,87 mmol) en DMF (20 mL) se le agregaron NaI (280 mg, 1,87 mmol), Cs_2CO_3 (609 mg, 1,87 mmol) y luego 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxibenceno (Vieira E., y col., *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, *9*, 1397, 400 mg, 1,87 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C. Después de 1,5 hs, se agregó para completar la reacción otra porción de Cs_2CO_3 (609 mg, 1,87 mmol) y cloruro de 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxibenceno (400 mg, 1,87 mmol). Después de 1,5 hs más tarde, la mezcla se dejó enfriar a rt. y se diluyó con EtOAc. Los extractos org. se lavaron con salmuera (1x). Se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3) produjo el compuesto del título (1,00 g, 73%). R_f = 0,35 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6,54.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (M)

A una sol. de biciclononeno **L** (500 mg, 0,687 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le agregaron ácido (2-metoxifenil)acético (206 mg, 1,37 mmol), DMAP (cantidad cat.), DIPEA (0,230 mL, 1,34 mmol) y EDC.HCl (134 mg, 0,700 mmol). La sol. se agitó a rt durante 90 min, y luego se agregó una segunda porción de DIPEA (0,100 mL, 0,584 mmol). Después de 3 hs, la mezcla de reacción se diluyó en más CH_2Cl_2 y se lavó con agua (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del

residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3) produjo el compuesto del título (495 mg, 82%). R_f = 0,42 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,33; ES+: 897,33.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-metboxibenciloxi)propoxi]fenil}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (N)

Una mezcla de CH_2Cl_2 (3 mL) y HCl/dioxano (4M, 1 mL) se agregó lentamente a biciclononeno **M** (495 mg, 0,585 mmol) en baño de hielo. La sol. resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 hs, se agregó HCl/dioxano (4M, 0,5 mL), y 1 hs más tarde, se retiró el baño de hielo. Después de 75 min, los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. De acuerdo con el LC-MS, se estimó que la espuma resultante contenía alrededor de un 80% del compuesto del título y se lo usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 4,97; ES+: 774,97.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-7-{6-[3-(2-met xi-benciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (O)

A una sol. de biciclononeno **J4** (122 mg, 0,167 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le agregaron ácido (2-metoxifenil)acético (50 mg, 0,328 mmol), DIPEA (0,126 mL, 0,740 mmol), DMAP (cantidad cat.) y EDC.HCl (34 mg, 0,173 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 hs, luego se diluyó en CH_2Cl_2, y se lavó con agua (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 2:3 1:1) produjo el compuesto del título (108 mg, 74%). LC-MS: R_t = 7,34; ES+: 876,54.

Diclorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[33.l]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (P)

Se disolvió biciclononeno **O** (114 mg, 0,130 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La

sol. se enfrió a -40 °C y se le agregó HCl 4M/dioxano (2 mL). Se agitó durante 50 min mientras se la calentaba lentamente hasta 0 °C y luego se agitó durante 1,5 hs a 0 °C. Se eliminaron rápidamente los solventes a presión reducida. El residuo se secó con alto vacío para dar el compuesto del título (156 mg) en forma de una espuma que se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 4,86; ES+: 776,48.

Compuestos de tipo Q

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]fenil}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (Q1)

A una sol. de biciclononeno **J2** (868 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregaron ácido (2-metoxifenil)acético (343 mg, 2,06 mmol), DIPEA (0,652 mL, 3,81 mmol), DMAP (cantidad cat.), y EDC.HCl (201 mg, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 hs y se le agregaron nuevamente EDC.HCl (73 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,163 mmol, 0,952 mmol). Después de 30 min. la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl aq. 1M (1x), y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:3) produjo el compuesto del título (948 mg, 90%). LC-MS: R_t = 7,98; ES+: 861,51.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-(4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil)-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[33,1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (Q2)

A una sol. de biciclononeno **J3** (1,34 g, 1,90 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL), se le agregaron ácido 2-metoxifenil acético (633 mg, 3,81 mmol), DIPEA (0,652 mL, 3,81 mmol), DMAP (cantidad cat.), y EDC.HCl (402 mg, 2,09 mmol). La sol. se agitó a rt durante 1 hs y se agregaron nuevamente EDC.HCl (73 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,163 mmol, 0,952 mmol). Después de 30 min., la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl aq. 1M (1x) y NaHCO3 aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron

a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:3) produjo el compuesto del título (1,47 g, 90%). LC-MS: R_t = 8,17; ES+: 875,53.

Compuestos de tipo R

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-6-[2-(2-metoxi-fenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3,3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (R1)

Se disolvió biciclononeno **Q1** (948 mg, 1,13 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). La sol. se enfrió a 0 °C y se agregó HCl 4M/dioxano (20 mL). Después de 2,25 hs los solventes se eliminaron rápidamente a presión reducida, y el residuo se secó de inmediato con alto vacío. Luego, la espuma resultante se disolvió en THF (55 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregaron DIPEA (0,774 mL, 4,51 mmol) y DMAP (cantidad cat.), seguidos de la adición de cloruro de acetilo (0,064 mL, 0,91 mmol). Después de 2,5 hs a -78 °C, se agregó MeOH (20 mL), y la mezcla de reacción se dejó entibiar a rt. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl aq. 1M (1x), y los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:2) produjo el compuesto del título (651 mg, 55%). LC-MS: R_t = 5,47; ES+: 689,05.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-6-[2-(2-metoxi-fenil)acetoximetil-3,9-diazabiciclo[3,3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (R2)

A una sol. de biciclononeno **Q2** (1,47 g, 1,72 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL), se agregó HCl 4M/dioxano (25 mL) a 0 °C. Después de 2,25 hs a 0 °C, los solventes se eliminaron rápidamente a presión reducida , y el residuo se secó de inmediato con alto vacío. La espuma resultante se disolvió luego en THF (75 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó DIPEA (1,18 mL, 6,88 mmol) y DMAP (cantidad cat.), seguidos por la adición lenta de cloruro de acetilo (0,098 mL, 1,38 mmol). Después de 2,5 hs a - 78 °C se agregó MeOH (80 mL), y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta rt.. Después de diluir con EtOAc, la mezcla se lavó con HCl aq.

1M (1x) y los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:2) produjo el compuesto del título (651 mg, 55%).

Compuestos de tipo S

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3,3,1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (S1)

Una sol. de biciclononeno **H5** (5,35 g, 6,95 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó HCl 4M/dioxano (30 mL). La sol. se agitó a 0 °C durante 3,5 hs, los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. La espuma resultante se disolvió en THF (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó DIPEA (5,80 ml., 34,7 mmol). Se agregó lentamente una sol. de cloruro de acetilo (0,494 mL, 6,95 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 90 min, luego se dejó entibiar a rt y se diluyó en MeOH (5 mL), y luego en EtOAc. Los extractos org. se lavaron con HCl aq. 1M (2x), $NaHCO_3$ aq. sat. (1x), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 1:3 1:1 EtOAc) produjo el compuesto del título (3,67 g, 74%). R_f = 0,50 (EtOAc). LC-MS: 6,22; ES+: 711,31.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3,3,1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (S2)

Como para el compuesto **S1**, a partir de **H6** (10,8 g, 14,5 mmol), CH_2Cl_2 (110 mL), HCl 4M/dioxano (110 mL), THF (220 mL), DIPEA (12,4 mL, 72,6 mmol), DMAP (89 mg, 0,73 mmol), cloruro de acetilo (1,24 mL, 17,4 mmol), y MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:3 1:1 EtOAc) produjo el compuesto del título (8,59 g, 86%). R_f = 0,43 (EtOAc). LC-MS: 6,32; ES+: 684,99.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo-

198

[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (S3)

Como para el compuesto **S1**, a partir de **H2** (3,00 g, 4,08 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL), HCl 4M/dioxano (30 mL), THF (60 mL), DMAP (25 mg, 0,204 mmol), DIPEA (2,74 mL, 16,4 mmol), cloruro de acetilo (0,343 mL, 4,08 mmol), y MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) condujo al compuesto del título (1,80 g, 79%). R_f = 0,20 (EtOAc).

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (S4)

Como para el compuesto **S1**, a partir de **H7** (5,80 g, 7,73 mmol), CH_2Cl_2 (60 mL), HCl 4M/dioxano (60 mL), THF (50 mL), DMAP (47 mg, 0,384 mmol), DIPEA (5,29 mL, 31,7 mmol), cloruro de acetilo (0,604 mL, 8,08 mmol), y MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) condujo al compuesto del título (3,07 g, 69%). R_f = 0,20 (EtOAc). LC-MS: R_t = 4,80; ES+: 576,93.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (S5)

Como para el compuesto **S1**, a partir de **H3** (5,04 g, 6,74 mmol), CH_2Cl_2 (80 mL), HCl 4M/dioxano (80 mL), THF (80 mL), sin DMAP, DIPEA (4,62 mL, 27,0 mmol), cloruro de acetilo (0,430 mL,6,06 mmol), y MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) condujo al compuesto del título (3,23 g, 83%). R_f = 0,20 (EtOAc). LC-MS: R_t = 1,00; ES+: 575,13.

Compuestos de tipo T

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)

201

éster (T1)

A una sol. de biciclononeno **S1** (3,67 g, 5,15 mmol) en EtOH (27 mL) se le agregó NaOH aq. (1M, 27 mL, 27 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 hs y después se dejó enfriar a rt. Después de ajustar el pH a 1-2 con HCl aq. 1M y extraer con EtOAc (2x), los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 3:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título (1,45 g, 41%). LC-MS: R_t = 5,50; ES+: 683,24.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (T2)

A partir de biciclononeno **S2** (839 g, 12,5 mmol), se obtuvo el compuesto del título (4,29 g, 52%) después de una purificación por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:99 1:49 3:97 1:24) tal como se describe para **T1**. LC-MS: R_t = 5,61; ES-: 655,24.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (T3)

A partir de biciclononeno **S4** (3,07 g, 5,73 mmol) en EtOH (119 mL) y NaOH aq. 1M (119 mL) se obtuvo el compuesto del título (1,88 g, 60%) después de una purificación por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:99 1:49 3:97 1:24) tal como se describe para **T1**. LC-MS: R_t = 4,32; ES+: 548,96.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-[3-*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]-fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (T4)

Una mezcla de biciclononeno **AZ1** (1,60 g, 2,93 mmol), imidazol (797 mg, 11,7 mmol) y TBDMS-Cl (1,1 g, 7,30 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a rt durante una noche. Se agregó NH_4Cl aq. sat. y se extrajo la mezcla con hexano (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes

se evaporaron a presión reducida. Se agitó una mezcla de este producto crudo y K_2CO_3 (0,2 g) en THF (30 ml), MeOH (10 ml), y H_2O (10 ml) a rt durante 3 hs. Se agregó NH_4Cl aq. sat. y esta mezcla se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (1,85 g, 95%) que se usó sin purificación adicional.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(*ter*-butildifenilsilaniloxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (T5)

Como para el compuesto **T4**, pero a partir de biciclononeno **AZ2** (crudo, alrededor de 5,79 mmol), imidazol (1,2 g, 17,6 mmol) y TBDPS-Cl (4,84 g, 17,6 mmol) en DMF (50 mL), luego K_2CO_3 (0,5 g), THF (60 mL), MeOH (20 mL), y H_2O (20 mL). El compuesto del título crudo (9,6 g, rendimiento cuantitativo) se usó luego sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 1,26.

Compuestos de tipo U

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-(4-hidroxifenil)-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (U1)

A una sol. de biciclononeno **W1** (0,93 g, 1,37 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le agregó HCl/dioxano (10 mL) a 0 °C. Después de 15 min, se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 hs y los solventes se eliminaron a presión reducida. Después de secar a alto vacío durante 30 min., se disolvió la espuma o sólido resultante en THF (10 mL). Se agregaron DIPEA (0,983 mL, 5,48 mmol) y DMAP (cantidad cat.). La sol. se enfrió a -78 °C y una sol. de AcCl (0,0973 mL, 1,37 mmol) en THF (5 mL) se agregó lentamente durante 2 min. Después de 75 min a -78 °C, se agregó MeOH (10 mL) y se dejó entibiar la mezcla. Después de diluir en EtOAc, la mezcla de reacción se lavó con HCl aq. 1M (1x) y NaHCO3 aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo

por FC (EtOAc/heptano 1:3 1:1 3:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (253 mg, 30%). R_f = 0,30 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,12; ES+: 622,31.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-Acetil-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-6-(metilfenetil-carbamoil)-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (U2)

A una sol. de biciclononeno **W2** (3,46 g, 4,88 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL) se le agregó HCl (4M en dioxano, 35 mL) a 0 °C. Después de 1 hs se retiró el baño de hielo, y se agitó continuamente durante 1 hs a rt. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. La espuma resultante se disolvió en THF (50 mL). Se agregaron DIPEA (3,34 mL, 19,5 mmol) y DMAP (cantidad cat.). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agregó gota a gota AcCl (0,347 mL, 4,88 mmol) en THF (20 mL). Después de 2 hs a -78 °C, se agregó nuevamente AcCl (0,100 mL, 1,41 mmol), seguido por una tercera porción de AcCl (0,050 mL, 0,71 mmol) 1,5 hs más tarde. Se agregó MeOH (10 mL) después de 30 min. y la mezcla se dejó entibiar hasta rt.. Después de diluir con EtOAc y lavar con HCl aq. 1M (1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x), los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título en forma de una espuma incolora (2,06 g, 65%). R_f = 0,15 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,14; ES+: 650,21.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (U3)

A una sol. de biciclononeno **W3** (3,18 g, 4,40 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se le agregó HCl (4M en dioxano, 30 mL) a 0 °C. Después de 1 hs a 0 °C y 1 hs a rt, los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. Se disolvió el residuo en THF (45 mL), y se agregaron DIPEA (3,02 mL, 17,6 mmol) y DMAP (cantidad cat.). La sol. se enfrió a -78 °C y se agregó una sol. de

AcCl (0,313 mL, 4,40 mmol) en THF (15 mL) gota una gota durante 5 min. Después de 1,25 hs, se agregó nuevamente AcCl (0,070 mL, 0,984 mmol). Después de 30 min. se agregó MeOH (10 mL) y la mezcla se dejó entibiar hasta rt. Después de diluir en EtOAc y lavar con HCl aq. 1M (1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x), Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título (2,92 g, 66%) en forma de una espuma. R_f = 0,23 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,24; ES+: 664,29.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-3-acetil-7-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(metil-fenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (U4)

Se agitó una mezcla de biciclononeno **T3** (1,88 g, 3,42 mmol), metilfenetilamina (1,49 mL, 10,3 mmol), DMAP (41 mg, 0,34 mmol), DIPEA (2,33 mL, 18,0 mmol), HOBt (46 mg, 0,34 mmol) y EDC.HCl (1,64 g, 8,55 mmol) en $CHCl_3$ (40 mL) durante una noche a rt. La mezcla se diluyó en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl aq. 1M (2x) y $NaHCO_3$ aq. sat. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/ heptano 1:4 1:1 4:1 EtOAc) produjo el compuesto del título (1,33 g, 58%). LC MS: R_t = 5,25; ES+: 666,08.

Compuestos de tipo V

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-(4-hidroxifenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (V1)

A una sol. de biciclononeno **H1** (4,18 g, 5,79 mmol) en EtOH (55 mL) se le agregó NaOH aq. (1M, 55 mL, 55 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 28 hs antes de lo cual se dejó enfriar a rt y se acidificó a pH 1 con HCl aq. 1M. Después de extraer con EtOAc (3x), los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3:97 1:24 1:19 1:9 1:4) produjo el compuesto del título (1,50 g, 40%). R_f = 0,29. LC-MS: R_t = 4,91;

203

ES-: 561,12.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9(2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil) éster (V2)

A una sol. de biciclononeno **H2** (13,75 g, 18,7 mmol) en EtOH (180 mL) se le agregó NaOH aq. (1M, 180 mL, 180 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 hs y después se dejó a -5 °C durante una noche. Se acidificó la mezcla a pH 1 con HCl aq. 1M y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3:47 1:24 1:19 1:9 1:4) produjo el compuesto del título, contaminado con *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-7-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (7,09 g, 64%). R_f = 0,40 $MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). R_t = 4,90; ES-: 589,16.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9{2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (V3)

A una sol. de biciclononeno **H3** (13,50 g, 18,0 mmol) en EtOH (180 mL) se le agregó NaOH aq. (1M, 180 mL, 180 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y después de 1 hs a 80 °C. Después de 7 hs, se dejó la mezcla durante una noche a -5 °C. Se agregaron EtOH (100 mL) y NaOH aq. (1M, 50 mL, 50 mmol) y la sol. se calentó a 80 °C durante 6 hs. Después de enfriar a rt y ajustar el pH a 1 con HCl aq. 1M, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3: 97 1:24 1:19 1:9 1:4) produjo el compuesto del título (4,80 g, 55%). R_f = 0,50 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9). LC-MS: R_t = 4,99; ES-: 603,20.

Compuestos de tipo W

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-(4-hidroxifenil)-6-(metilfenetilcarbamoil-3,9-

206

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (W1)

A una susp. de biciclononeno **V1** (1,50 g, 2,66 mmol) en $CHCl_3$ (30 mL) se le agregó metilfenetilamina (0,774 mL, 5,32 mmol). Se agregaron sucesivamente DMAP (32,5 mg, 0,266 metol), HOBt (36 mg, 0,266 mmol), y EDC.HCl (765 mg, 3,99 mmol). Después de 3 días a rt, la mezcla se diluyó en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl aq. 1M (1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:9 1:4 3:7 2:3 1:1 3:2 7:3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,93 g, 51%). R_f = 0,25 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 5,86; ES-: 678,14.

Ácido *(rac.)*-(1R* 5S*)-7-[4-(2-hidroxietil)fenil)-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (W2)

A una sol. de biciclononeno **V2** (7,09 g, 11,97 mmol) en $CHCl_3$ (140 mL) se le agregaron N-metilfenetilamina (3,48 mL, 24,0 mmol), DMAP (137 mg, 1,12 mmol), HOBt (151 mg, 1,12 mmol) y EDC.HCl (3,44 g, 18,0 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 días, antes de lo cual se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl aq. 1M(1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo purificado por FC (MeOH/CH_2Cl_2 1:49 3:122 4:121 1:24 1:9 1:4) produjo el compuesto del título (3,46 g, 41%). R_f = 0,26 (MeOH/CH_2Cl_2 1:19). LC-MS: R_t = 5,87; ES+: 708,40.

Ácido *(rac.)*-(1R*; 5S*)-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (W3)

A una sol. de biciclononeno **V3** (7,59 g, 12,5 mmol) en $CHCl_3$ (150 mL) se le agregaron metilfenetilamina (3,63 mL, 25,0 mmol), DMAP (153 mg, 1,25 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (3,80 g, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a

rt durante 3 días, antes de lo cual se diluyó en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl aq. 1M (1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (MeOH/CH_2Cl_2 1:49 3:97 1:24 1:9 1:4) produjo el compuesto del título (3,18 g, 35%). R_f = 0,42 (MeOH/CH_2Cl_2 1:19). LC-MS: R_t = 5,99; ES+: 744,50.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-6-hidroximetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (X)

A una sol. de biciclononeno **S1** (2,29 g, 3,21 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se le agregó BF_3 Et_2O (0,460 mL, 3,66 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se agregó DIBAL (1M en tolueno, 6,42 mL, 6,42 mmol). Después de 75 min, se agregó hielo y la mezcla se dejó entibiar hasta rt. Se agregó CH_2Cl_2 y la mezcla se lavó con HCl aq. 1M (1x). Los extractos org. se separaron, secaron sobre $MgSO_4$ y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:2 1:1 EtOAc) produjo el compuesto del título (1,01 g, 47%).

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-6-formil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (Y)

A una sol. de biciclononeno **X** (258 mg, 0,385 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le agregó a 0 °C periodano de Dess-Martin (170 mg, 0,401 mmol) a 0 °C. Después de 45 min. a 0°C se agregó una segunda porción de periodano. La sol. se agitó durante 15 min antes de eliminar los solventes a presión reducida. La purificación directa del residuo por FC (EtOAc/heptano 2:3 1:1 3:2 7:3) produjo el compuesto del título (188 mg, 73%). R_f = 0,49 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6,18; ES+: 667,21.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-6-metilaminometil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-

1,1-dimetiletil éster (Z)

A una sol. de biciclononeno **Y** (334 mg, 0,50 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó metilamina (40% en agua, 0,215 mL, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 hs y después se enfrió a 0 °C. Se agregó $NaBH_4$ (20 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 4 hs antes de agregar K_2CO_3 (263 mg). Después de evaporar a presión reducida, se distribuyó el residuo entre EtOAc y agua. Los extractos org. se separaron, secaron sobre $MgSO_4$, y filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por RP18-MPLC produjo el compuesto del título (130 mg, 38%). LC-MS: R_t = 1,00; ES+: 682,14.

Ácido *(rac.)*-(1R , 5S*)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AA)

Se disolvió biciclononeno **H6** (1,71 g, 2,3 mmol) en EtOH (50 mL). Se agregó NaOH aq. 1M (50 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C. La sol. se agitó durante 5 hs a 80 °C, y después se dejó entibiar a rt. Después de acidificar a pH = 1-2 con HCl aq. 1M, se extrajo la mezcla con EtOAc (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 2:3 1:2 1:1) produjo el compuesto del título (504 mg, 31 %). R_f = 0,30 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6,21; ES-: 712,34.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)* 7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]metilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AB)

Se disolvió biciclononeno **AA** (504 mg, 0,703 mmol) en $CHCl_3$ (25 mL). Se agregaron [2-(2-clorofenil)etil]metilamina (Jaques B.; Wallace R. G., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 581; 238 mg, 1,40 mmol), DIPEA (0,240 mL, 1,40 mmol), DMAP (17 mg, 0,14 mmol), HOBt (19 mg, 0,10 mmol) y EDC.HCl (135 mg, 1,40 mmol). La sol. se agitó a rt durante una noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$ y los solventes se eliminaron a

presión reducida. La purificación del residuo por filtración a través de silicagel produjo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (336 mg, 55%).

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]metilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AC)

Se disolvió biciclononeno **AB** (336 mg, 0,378 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). Se agregó HCl 4M/dioxano (13 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 hs. Los solventes se eliminaron a presión reducida. El secado del residuo a alto vacío produjo el compuesto del título en forma de una espuma incolora que se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 5,26; ES+: 765,85.

Ácido 9-metil-7-oxo-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico *ter*-butil éster (AE)

Se disolvió ácido (4-bencil-6-etoxicarbonilmetil-1-metilpiperazin-2-il)acético etil éster (Patente WO 92/05174) (71,0 g, 0,196 mol) en MeOH (400 mL). Se agregó TFA (77,8 mL, 1,02 mol) y se purgó el balón con nitrógeno. Se agregó Pd/C (10%, 50'% de humedad, 3,6 g). Se cerró el balón y se lo purgó con hidrógeno (3x). Después de 1 día, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo espumoso (92,7 g) se secó con alto vacío. Se calentó a reflujo una sol. de t-BuOK (117,2 g, 1,04 mol) en tolueno (3,07 L). Se agregó gota a gota durante 50 min una sol. de la piperazina cruda obtenida en primer término, disuelta en THF (300 mL). La mezcla de color negro se agitó durante 10 min. más, y se dejó enfriar a rt. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó AcOH (36,6 mL, 0,635 mol). Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9 1:4 1:3). Se recogieron las fracciones con un valor de R_f cercano a 0,10 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:9) y se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl aq. 5M (2 L) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se dejó enfriar la mezcla a rt, después se enfrió a 0 °C con un baño

de hielo. Se llevó a pH 12 agregando con cuidado KOH sólido. Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (400 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó DIPEA (19,1 ml, 112 mmol). Se agregó gota a gota una sol. de Boc_2O (24,3 g, 113 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL). La mezcla se agitó durante 1 hs a 0 °C, después 1 hs a rt. La mezcla se lavó con Na_2CO_3 aq. 10% (2x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido que se pudo recristalizar a partir de heptano (15,6 g, 30%). R_f = 0,45 (MeOH/CH_2Cl_2 1:9). LC-MS: R_t = 1,55; ES+: 254,16.

Ácido (1R, 5S)-9-metil-7-oxo-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3,6-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 6-metil éster (AF)

A una susp. de clorhidrato de (-)-bis[(S)-1-feniletil]amina (226 mg, 0,864 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota n-BuLi (1,6M en hexano, 1,136 mL, 1,808 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hs a 0 °C, después se enfrió a -78 °C. Se agregó gota a gota una sol. de biciclononano **AE** (200 mg, 0,786 mmol) en THF (2 mL) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 hs a -78 °C, después se agregó metilcianoformiato (0,081 mL, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y se agregó una sol. de $AgNO_3$ (191 mg, 1,124 mmol) en H_2O/THF (1:1, 2 mL). Después de 10 min., se agregaron H_2O (1,5 mL) y AcOH (1,5 mL) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta rt. Se agregó amoníaco (25% en agua) hasta disolver la sal de Ag por completo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1x) y CH_2Cl_2 (2x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (MeOH/CH_2Cl_2 1:14) produjo el compuesto del título (167 mg, 68%). R_f = 0,37 (MeOH/CH_2Cl_2 1:9). LC-MS: R_t = 0,76; ES+: 313,10. ee = 82%.

Ácido (1R, 5S)-9-metil-7-oxo-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3,6-dicarboxílico

6-bencil éster 3-*ter*-butil éster (AG)

A una susp. de clorhidrato de (-)-bis[(S)-1-feniletil]amina (226 mg, 0,864 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota n-BuLi (1,6M en hexano, 1,136 mL, 1,808 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hs a 0 °C, después se enfrió a -78 °C. Se agregó gota a gota una sol. de biciclononano **AE** (200 mg, 0,786 mmol) en THF (2 mL) durante3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 hs a -78 °C, después se agregó metilcianoformiato (0,081 mL, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a -78 °C y se agregó una sol. de $AgNO_3$ (191 mg, 1,124 mmol) en H_2O/THF (1:1, 2 mL). Después de 10 min., se agregaron H_2O (1,5 mL) y AcOH (1,5 mL) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a rt. Se agregó amoníaco (25% en agua) hasta disolver la sal de Ag por completo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1x) y CH_2Cl_2 (2x). Los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (MeOH/CH_2Cl_2 1:14) produjo el compuesto del título (150 mg, 49%). R_f = 0,50 (MeOH/CH_2Cl_2 1:9). LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 389,09. ee = 84%.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-etil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (A13)

Se purgó una sol. de biciclononeno **S3** (900 mg, 1,60 mmol) en tolueno (15 mL) con N_2 (4x). Se agregaron 2-bromo-5-fluorofenol (0,267 mL, 2,4 mmol), TMAD (344 mg, 2,00 mmol) y tributilfosfina (1,18 mL, 4,80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hs. Se dejó enfriar la mezcla a rt, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:24 1:9 2:3 7:3) produjo el compuesto del título (1,06 g, 90%). R_f = 0,58 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6,52; ES+: 733,00.

Compuestos de tipo AJ

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)

éster (AJ1)

Una mezcla de biciclononeno **AH** (1,06 g, 1,44 mmol) en EtOH (30 mL) y NaOH aq. 1M (30 mL) se agitó en forma efectiva a 80 °C durante 2,5 hs. La mezcla se dejó enfriar a rt, se acidificó con HCl aq. 1M, y extrajo con EtOAc (3x). Las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 3:1 - EtOAc MeOH/EtOAc 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (845 mg, 83%). R_f = 0,10 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,78; ES-: 702,81.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AJ2)

Se purgó con N_2 (3x) una sol. de biciclononeno **AR1** (296 mg, 0,39 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C. Se agregó Pd/C (10%, cantidad cat.) y la mezcla se purgó con H_2 (4x). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 2 hs a 0 °C, y se filtró a través de Celite. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío (200 mg, 80%). El residuo se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 5,83.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AJ3)

Como para el compuesto **AJ2**, pero a partir de **AR2** (205 mg, 0,25 mmol), Pd/C (cantidad cat.) y MeOH (10 mL). El material crudo (100 mg, 56%) se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 5,81.

Ácido *(rac.)*-(1R*) 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AJ4)

Como para el compuesto **AJ1**, pero a partir de biciclononeno **BL** (1,55 g, 2,07 mmol), EtOH (55 mL) y NaOH aq. 1M (55 mL). La purificación del residuo por

EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (525 mg, 71%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK64)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-fenetilamina (Smit, P. W.; y col.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 787; 258 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (360 mg, 50%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)* -7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9{2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK65)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), [2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilamina (313 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (572 mg, 76%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK66)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amina (316 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (584 mg, 79%). LC-MS: R_t =1,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-

{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK67)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amina (287 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (616 mg, 84%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK68)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(2-o-toliletil)amina (280 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (556 mg, 76%). LC-MS: R_t = 1,28.

Mezcla 1:1 de ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)-etoxi]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster y ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metil-carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK69)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), *(rac.)*-2-metilamino-1-feniletanol (242 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo los compuestos del título (380 mg, 54%). LC-MS: R_t = 1,23.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-

3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK70)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina (332 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (619 mg, 83%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK71)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(2-p-toliletil)amina (280 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (619 mg, 83%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil) éster (AK72)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (1,00 g, 1,34 mmol), (2-alilbencil)ciclopropilamina (752 mg, 4,02 mmol), DIPEA (0,918 mL, 5,26 mmol), DMAP (41 mg, 0,34 mmol), HOBt (199 mg, 1,47 mmol) y EDC.HCl (385 mg, 2,01 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). La purificación por FC produjo el compuesto intermediario (845 mg, 69%). R_f = 0,45 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,85.

A continuación, como para el compuesto **AT**, pero a partir del compuesto intermediario anterior (845 mg, 0,926 mmol), $NMO.H_2O$ (150 mg, 1,11 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,173 mL, 0,014 mmol) en THF (8 mL), *ter*-BuOH (4 mL) y agua (2 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el 2º compuesto intermediario (616 mg,

70%). R_f = 0,05 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,04.

Seguidamente, como para el compuesto **AU**, pero a partir del 2º compuesto intermediario (616 mg, 0,649 mmol) y $NaIO_4$ (208 mg, 0,973 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL). El secado del residuo con alto vacío produjo el 3º compuesto intermediario (477 mg, 80%) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 7,43.

Finalmente, como para el compuesto **AV**, pero a partir del 3º compuesto intermediario (477 mg, 0,520 mmol) y $NaBH_4$ (22 mg, 0,57 mmol) en MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1) produjo el compuesto del título (210 mg, 78%). R_f = 0,10 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,26.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-test-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK73)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), (2-clorobencil)-ciclopropilamina (200 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (263 mg, 39%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2(4-bromofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK74)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), bencilciclopropil-amina (Loeppky, R. N.; y col., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 96; 162 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (263 mg, 39%). LC-MS: R_t =1,26.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-

clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK75)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), (2-clorobencil)-etilamina (Ishihara, Y; y col.; *Chem. Farm. Bull.*, **1991**, *39*, 3225; 187 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (204 mg, 32%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK76)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), ciclopropil-(2-fluorobencil)amina (182 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (233 mg, 37%). LC-MS: R_t = 1,27.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK77)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina (Brabander, H. J.; y col.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 4053; 237 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (276 mg, 41%). LC-MS: R_t = 1,27.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK78)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534

mg, 0,7 mmol), ciclopropil-(2-metilbencil)amina (178 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (171 mg, 27%). LC-MS: R_t = 1,26.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK79)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (534 mg, 0,7 mmol), ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amina (228 mg, 1,10 mmol), DIPEA (0,479 mL, 2,8 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), HOBt (113 mg, 0,84 mmol) y EDC.HCl (211 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (190 mg, 29%). LC-MS: R_t = 1,26.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK80)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amina (565 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (199 mg, 23%). LC-MS: R_t = 7,76.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK81)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), [2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilamina (538 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (256 mg, 30%). LC-MS: R_t = 7,70.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-

(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK82)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amina (542 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (245 mg, 28%). LC-MS: R_t = 7,55.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK83)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amina (493 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (220 mg, 26%). LC-MS: R_t = 7,51.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-tert-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK84)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-(2-o-toliletil)amina (482 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (252 mg, 30%). LC-MS: R_t = 7,66.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK85)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)-amina (570 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01

mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (242 mg, 28%). LC-MS: R_t = 7,42.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK86)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (700 mg, 0,918 mmol), ciclopropil-(2-p-toliletil)amina (482 mg, 2,75 mmol), DIPEA (0,628 mL, 3,67 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol) y EDC.HCl (264 mg, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (246 mg, 29%). LC-MS: R_t = 7,66.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK87)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY5** (1,00 g, 1,31 mmol), (2-alilbencil)ciclopropilamina (752 mg, 4,02 mmol), DIPEA (0,918 mL, 5,26 mmol), DMAP (41 mg, 0,34 mmol), HOBt (199 mg, 1,47 mmol) y EDC.HCl (385 mg, 2,01 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). La purificación por FC produjo el compuesto intermediario (875 mg, 72%). R_f = 0,45 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,69.

A continuación, como para el compuesto **AT**, pero a partir del compuesto intermediario anterior (875 mg, 0,939 mmol), NMO.H_2O (152 mg, 1,13 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,236 mL, 0,019 mmol) en THF (8 mL), *ter*-BuOH (4 mL) y agua (2 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el 2º compuesto intermediario (310 mg, 34%). R_f = 0,05 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6,86.

Seguidamente, como para el compuesto **AU**, pero a partir del 2º compuesto intermediario (310 mg, 0,321 mmol) y $NaIO_4$ (139 mg, 0,481 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL). El secado del residuo con alto vacío produjo el 3º compuesto intermediario (239 mg, 80%) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t =

7,29.

Finalmente, como para el compuesto **AV**, pero a partir del 3º compuesto intermediario (239 mg, 0,256 mmol) y $NaBH_4$ (11 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1) produjo el compuesto del título (170 mg, 71 %). R_f = 0,10 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,13.

Compuestos de tipo AL

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metil-fenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL1)

Una sol. de biciclononeno **AK1** (540 mg, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó HCl/dioxano (4M, 10 mL) y se retiró el baño de hielo. Después de 4 hs de agitación a ta se eliminaron los solventes a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*, 5S*)*-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil éster (AL2)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK2** (407 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06; ES+: 796,34.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi}propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil éster (AL3)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK3** (570 mg, 0,65 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,04; ES+: 766,34.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-{2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-

carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL4)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK4** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,19; ES+: 786,25.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL5)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK5** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,18; ES+: 782,28.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL6)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK6** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,20.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopr pil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL7)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK7** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,21; ES+: 778,30.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(4-metoxifenoximetil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL8)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK8** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,21.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3-metoxifenoximetil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL9)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK9** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,18.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropil-m-toliloximetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL10)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK10** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,24.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,4-dimetilfenoximetil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL11)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK11** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,28.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL12)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK12** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t

= 1,18; ES+: 778,30.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL13)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK13** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,21.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL14)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK14** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,21.

Clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL15)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK15** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,18; ES+: 796,28.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL16)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK16** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,21; ES+: 794,30.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL17)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK17** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,16.

Clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL18)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK18** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,22; ES+: 792,30.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL19)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK19** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,01.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL20)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK20** (alrededor de 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,26; ES+: 806,26.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-4-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL21)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK21** (519

mg, 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL22)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK22** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,30; ES+: 828,33.

Clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-flurorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL23)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK23** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL).

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL24)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK24** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,33; ES+: 820,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-4-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL25)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK25** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-

FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título (1,17 g, 78%). R_f = 0,20 (EtOAc). R_t = 6,02; ES+: 721,12.

Compuestos de tipo AK

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílic 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK1)

Se purgó una sol. de biciclononeno **W2** (1,68 g, 2,37 mmol) en tolueno (50 mL) con N_2 (4x). Se agregaron 2-bromo-5-fluorofenol (0,403 mL, 3,56 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (897 mg, 3,56 mmol) y tributil fosfina (1,62 mL, 7,12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hs. Después se dejó enfriar a rt y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:19 1:9 1:4 1:1 3:1) produjo el compuesto del título (1,88 g, 90%). R_f = 0,80 (EtOAc). LC-MS: R_t = 7,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK2)

Una mezcla de biciclononeno **AY1** (12,15 g, 16 mmol), (2-clorobencil)ciclopropilamina (9,08 g, 50 mmol), DIPEA (10,9 mL, 64 mmol), DMAP (488 mg, 4 mmol), HOBt (2,43 g, 18 mmol) y EDC-HCl (4,60 g, 24 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con HCl aq. 1M (3x) y con $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:5 1:3 1:2) produjo el compuesto del título (9,10 g, 63%). LC-MS: R_t = 7,68.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK3)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), bencilciclopropilamina (Loeppky, R. N.; y col., *J. Org. Chem.*,

2000, *65*, 96; 221 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (570 mg, 88%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK4)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), (2-clorobencil)etilamina (Ishihara, Y; y col.; *Chem. Farm. Bull.*, **1991**, *39*, 3225; 255 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (543 mg, 82%). LC-MS: R_t = 1,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK5)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(2-fluorobencil)amina (248 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (526 mg, 79%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.) -(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK6)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(3-trifluorometil-bencil)amina (Brabander, H. J.; y col.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 4053; 323 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto

del título (551 mg, 79%). LC-MS: R_t =1,25.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarb xílic 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK7)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(2-metilbencil)-amina (242 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (553 mg, 84%). LC-MS: R_t = 1,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK8)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]amina (311 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (566 mg, 82%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK-9)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-[2-(2-metoxi-fenoxi)etil]amina (311 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (570 mg, 82%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido (rac-)-*(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK10)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552

mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(2-m-toliloxi-etil)amina (287 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (506 mg, 74%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(3,4dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabicic1o[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK11)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-[2-(3,4-dimetil-fenoxi)etil]amina (462 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 ml, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (693 mg, 100%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK12)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropilfenetilamina (Smit, P. W.; y col.; J. Med. Chem., **1998**, 41, 787; 242 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (510 mg, 77%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifuorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK13)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), [2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilamina (294 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (540 mg, 79%). LC-MS: R_t = 1,28.

229

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluor fenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifuorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK14)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-[2-(2,3-difluoro-fenil)etil]amina (296 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (572 mg, 83%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK15)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-[2-(4-fluoro-fenil)etil]amina (269 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (533 mg, 79%). LC-MS: R_t =1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK16)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(2-o-toliletil)-amina (263 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (562 mg, 84%). LC-MS: R_t = 1,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trituorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK17)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)amina (311 mg, 1,50 mmol),

218

DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (530 mg, 76%). LC-MS: R_t =1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-tritluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarb xílic 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK18)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (552 mg, 0,75 mmol), ciclopropil-(2-p-toliletil)-amina (263 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,515 mL, 3,00 mmol), DMAP (23 mg, 0,19 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol) y EDC.HCl (216 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (530 mg, 79%). LC-MS: R_t =1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil)fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK19)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY1** (1,30, 1,77 mmol), (2-alilbencil)ciclopropil-amina (992 mg, 5,30 mmol), DIPEA (1,01 mL, 7,08 mmol), DMAP (54 mg, 0,44 mmol), HOBt (263 mg, 1,95 mmol) y EDC.HCl (509 mg, 2,66 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL). La purificación por FC produjo el compuesto intermediario (1,49 g, 93%). LC-MS: R_t = 7,81.

A continuación, como para el compuesto **AT**, pero a partir del compuesto intermediario anterior (1,49 g, 1,65 mmol), $NMO.H_2O$ (245 mg, 1,82 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,207 mL, 0,017 mmol) en THF (4 mL), *ter*-BuOH (2 mL) y agua (1 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAC/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1 EtOAc) produjo el 2º compuesto intermediario (866 mg, 56%). R_f = 0,50 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6,95.

Posteriormente, como para el compuesto **AU**, pero a partir del 2º compuesto intermediario (866 mg, 0,922 mmol) y $NaIO_4$ (217 mg, 1,01 mmol) en THF (8 mL) y agua (2 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3) produjo el 3º compuesto intermediario (751 mg, 90%). R_t = 0,75 (EtOAc).

231

Finalmente, como para el compuesto **AV**, pero a partir del 3º compuesto intermediario (751 mg, 0,828 mmol) y $NaBH_4$ (35 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 2:3) produjo el compuesto del título (599 mg, 80%). LC-MS: R_t = 7,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK20)

Como para bicicloononeno **AK2**, pero a partir de bicicloononeno **AY2** (7,68 g, 9,86 mmol), (2-clorobencil)ciclopropilamina (5,37, 29,6 mmol), DIPEA (6,75 mL, 39,4 mmol), DMAP (301 mg, 2,47 mmol), HOBt (1,46 mg, 10,8 mmol) y EDC.HCl (2,84 g, 14,8 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL). La purificación por FC (EtOAc/heptano 1:4 3:7 2:3 1:1) produjo el compuesto del título (3,7 g, 40%). R_f = 0,55 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,97.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK21)

Como para bicicloononeno **AK2**, pero a partir de bicicloononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), bencilciclopropilamina (Loeppky, R. N.; y col., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 96; 1,27 g, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (520 mg, 57%). LC-MS: R_t = 7,79.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK22)

Como para bicicloononeno **AK2**, pero a partir de bicicloononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), (2-clorobencil)etilamina (Ishihara, Y; y col.; *Chem. Farm. Bull.*, **1991**, *39*, 3225; 254 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en

220

CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (475 mg, 51%). LC-MS: R_t =7,82.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK23)

Como para bicicloneno **AK2**, pero a partir de bicicloneno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(2-fluorobencil)amina (247 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (465 mg, 50%). LC-MS: R_t = 7,69.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)* 7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK24)

Como para bicicloneno **AK2**, pero a partir de bicicloneno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina (Brabander, H. J.; y col.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 4053; 323 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (345 mg, 35%). LC-MS: R_t = 7,76.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK25)

Como para bicicloneno **AK2**, pero a partir de bicicloneno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(2-metilbencil)amina (242 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (722 mg, 78%). LC-MS: R_t = 7,77.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-

3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-triclor -1,1-dimetiletil) éster (AK26)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(4metoxifenoximetil)amina (311 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (579 mg, 60%). LC-MS: R_t = 7,64.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK27)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-m-toliloximetilamina (311 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (340 mg, 36%). LC-MS: R_t = 7,83.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-(3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4dimetilfenoxi)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK28)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(3,4-dimetilfenoximetil)amina (308 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (470 mg, 49%). LC-MS: R_t = 7,93.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK29)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-fenetilamina (Smit, P. W.; y col.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 787; 242 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25

mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (449 mg, 49%). LC-MS: R_t = 7,72.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil}ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK30)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), [2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilamina (294 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (605 mg, 63%). LC-MS: R_t = 7,89.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil)carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9{2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK31)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-[2-(2,3-(difluorofenil)etil]amina (296 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (670 mg, 70%). LC-MS: R_t = 7,70.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9{2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK32)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amina (269 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (638 mg, 68%). LC-MS: R_t = 7,70.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil)fenil}-6-

[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK33)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(2-o-toliletil)amina (263 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC-HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (659 mg, 70%). LC-MS: R_t = 7,58.

Mezcla 1:1 de ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster y ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK34)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), *(rac.)*-2-metilamino-1-feniletanol (310 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 ml, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo los compuestos del título (456 mg, 50%). LC-MS: R_t = 7,42.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-3-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-ciclopropil (3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK35)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina (311 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ML). La purificación por FC produjo el compuesto del título (736 mg, 76%). LC-MS: R_t = 7,73.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-

dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK36)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (779 mg, 1,00 mmol), ciclopropil-(2-p-toliletil)amina (263 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,684 mL, 4,00 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (718 mg, 77%). LC-MS: R_t = 7,73.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-alilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK37)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY2** (1,45, 2,00 mmol), (2-alilbencil)ciclopropilamina (1,12 g, 6,00 mmol), DIPEA (1,37 mL, 8,00 mmol), DMAP (62 mg, 0,50 mmol), HOBt (298 mg, 2,20 mewl) y EDC.HCl (576 mg, 3,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). La purificación por FC produjo el compuesto intermediario (1,77 g, 93%). LC-MS: R_t = 7,95.

A continuación, como para el compuesto **AT**, pero a partir del compuesto intermediario anterior (1,77 g, 1,86 mmol), $NMO.H_2O$ (516 mg, 3,82 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,276 mL, 0,023 mmol) en THF (40 mL), *ter*-BuOH (20 mL) y agua (10 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1 EtOAc) produjo el 2º compuesto intermediario (548 mg, 27%). R_f = 0,60 (EtOAc). LC-MS: R_t = 7,43; ES+: 980,18.

Seguidamente, como para el compuesto **AU**, pero a partir del 2º compuesto intermediario (928 mg, 0,945 mmol) y $NaIO_4$ (222 mg, 1,04 mmol) en THF (8 mL) y agua (2 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3) produjo el 3º compuesto intermediario (868 mg, 97%). R_f = 0,80 (EtOAc).

Finalmente, como para el compuesto **AV**, pero a partir del 3º compuesto intermediario (868 mg, 0,914 mmol) y $NaBH_4$ (38 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 2:3) produjo el compuesto del título (603 mg, 69%). LC-MS: R_t = 7,44.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-

trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK38)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), (2-clorobencil)-ciclopropilamina (211 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (312 mg, 62%). LC-MS: R_t = 7,66.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilarbamoil)7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK39)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), bencil-ciclopropilamina (Loeppky, R. N.; y col., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 96; 171 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (340 mg, 70%). LC-MS: R_t = 8,12.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2{2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3,3,1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK40)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), (2-clorobencil)-etilamina (Ishihara, Y; y col.; *Chem. Farm. Bull.*, **1991**, *39*, 3225; 197 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (374 mg, 74%). LC-MS: R_t = 8,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-tri-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK41)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411

mg, 0,58 mmol), ciclopropil-(2-fluorobencil)amina (192 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (350 mg, 70%). LC-MS: R_t = 8,13.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*,6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK42)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina (Brabander, H. J.; y col.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 4053; 250 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (294 mg, 56%). LC-MS: R_t = 8,16.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK43)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), ciclopropil-(2-metilbencil)amina (187 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (294 mg, 56%). LC-MS: R_t = 8,15.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK44)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amina (187 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mewl) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (159 mg, 30%). LC-MS: R_t = 7,93.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropil-[2-(3-metoxifen xi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK45)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]amina (287 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (237 mg, 45%). LC-MS: R_t = 7,69.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-m-tolilexietil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK46)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (411 mg, 0,58 mmol), ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amina (222 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,397 mL, 2,32 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol), HOBt (86 mg, 0,64 mmol) y EDC-HCl (167 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (185 mg, 36%). LC-MS: R_t = 8,12.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)7-{4-[2-(2,3,6-trimetil-fenoxietil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK47)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-fenetilamina (Smith, P. W.; y col.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 787; 402 mg, 2,49 mrnol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) and EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (309 mg, 44%). LC-MS: R_t = 8,01.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK48)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83

mmol), [2-(2-cloro-fenil)etil]ciclopropilamina (487 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,56820 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) and EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (272 mg, 37%). LC-MS: R_t = 8,20.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK49)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amina (491 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (309 mg, 42%). LC-MS: R_t = 7,98.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK50)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amina (491 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 ml, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (294 mg, 41%). LC-MS: R_t = 7,93.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK51)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-(2-o-toliletil)amina (491 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (258 mg, 36%). LC-MS: R_t = 8,16.

Mezcla 1:1 de ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-

feniletil)metilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1dimetiletil) éster y ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK52)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), *(rac.)*-2-metilamino-1-feniletanol (377 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo los compuestos del título (117 mg, 17%). LC-MS: R_t = 7,50.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK53)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina (516 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC.HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (258 mg, 35%). LC-MS: R_t = 7,80.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK54)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (590 mg, 0,83 mmol), ciclopropil-(2-p-toliletil)amina (426 mg, 2,49 mmol), DIPEA (0,568 mL, 3,32 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) y EDC-HCl (239 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (235 mg, 32%). LC-MS: R_t = 8,16.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-

dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK55)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY3** (1,18 g, 1,66 mmol), (2-alilbencil)ciclopropilamina (932 mg, 4,98 mmol), DIPEA (1,14 mL, 6,64 mmol), DMAP (51 mg, 0,42 mmol), HOBt (338 mg, 2,50 mmol) y EDC.HCl (478 mg, 2,50 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). La purificación por FC produjo el compuesto intermediario (613 mg, 42%). LC-MS: R_t = 8,16.

A continuación, como para el compuesto **AT**, pero a partir del compuesto intermediario anterior (613 mg, 0,697 mmol), NMO.H_2O (141 mg, 1,05 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,175 mL, 0,014 mmol) en THF (8 mL), *ter*-BuOH (4 mL) y agua (2 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 EtOAc) produjo el 2º compuesto intermediario (348 mg, 55%). R_f = 0,05 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,31.

Seguidamente, como para el compuesto **AU**, pero a partir del 2º compuesto intermediario (348 mg, 0381 mmol) y $NaIO_4$ (122 mg, 0,571 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL). El secado del residuo con alto vacío produjo el 3º compuesto intermediario (269 mg, 80%) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 7,29.

Finalmente, como para el compuesto **AV**, pero a partir del 3º compuesto intermediario (269 mg, 0,305 mrnol) y $NaBH_4$ (13 mg, 0,34 mmol) en MeOH (5 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1) produjo el compuesto del título (210 mg, 78%). LC-MS: R_t = 7,55.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-(2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK56)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), (2-clorobencil)-ciclopropilamina (290 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (451 mg, 74%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK57)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), (2-clorobencil)-etilamina (Ishihara, Y.; y col.; *Chem. Farm. Bull.*, **1991**, *39*, 3225; 290 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt·(135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (596 mg, 83%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido (rac)-(1R*; 5S*) 7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK58)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(2-fluorobencil)amina (264 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (519 mg, 73%). LC-MS: R_t = 1,29.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK59)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina (Brabander, H. J.; y col.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 4053; 344 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (584 mg, 78%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK60)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(2-metilbencil)amina (258 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (569 mg, 48%). LC-MS: R_t = 1,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK61)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]amina (332 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (591 mg, 79%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK62)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]amina (332 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y EDC.HCl (307 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La purificación por FC produjo el compuesto del título (584 mg, 77%). LC-MS: R_t = 1,28.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AK63)

Como para biciclononeno **AK2**, pero a partir de biciclononeno **AY4** (596 mg, 0,80 mmol), ciclopropil-(2-p-toliloxietil)amina (306 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,548 mL, 3,2 mmol), DMAP (25 mg, 0,21 mmol), HOBt (135 mg, 1,00 mmol) y

fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL26)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK26** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,08; ES+: 866,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL27)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK27** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,07.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL28)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK28** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL29)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK29** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,25; ES+: 820,38.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-brom -5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster

(AL30)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK30** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,35; ES+: 854,30.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL31)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK31** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,40; ES+: 856,38.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1;1-dimetiletil éster (AL32)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK32** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,28; ES+: 838,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL33)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK33** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,36; ES+: 834,42.

Mezcla 1:1 clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-(3-[2-bromo-3-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[33.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster y clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-

fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL34)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononenos **AK34** (alrededor de 03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 0,99.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}4-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL35)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK35** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,23; ES+: 866,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL36)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK36** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,59; ES+: 834,42.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(2-bromo-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL37)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK37** (alrededor de 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,01.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-

carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL38)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK38** (312 mg, 0,35 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08; ES+: 774,33.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,6-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL39)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK39** (340 mg, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,05; ES+: 740,42.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL40)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK40** (374 mg, 0,43 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,07; ES+: 762,34.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL41)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK41** (350 mg, 0,41 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06; ES+: 758,38.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil(-3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL42)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK42** (294 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL43)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK43** (322 mg, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,08; ES+: 752,39.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL44)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK44** (159 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,07.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL45)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno AK45 (237 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,00.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil(2-m-toliloxietil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL46)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK46** (185 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: Rt =1,09; ES+: 784,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,6-trimetil-fenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL47)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK47** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,09; ES+: 754,44.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL48)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK48** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,10; ES+: 788,41.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL49)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK49** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,09; ES+: 788,41.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL50)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK50** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,09; ES+: 772,41.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil)-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL51)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK51** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =

1,10; ES+: 768,44.

Mezcla 1:1 de clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil)fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster y clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)-metilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL52)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK52** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,02; ES+: 744,44.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL53)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK53** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL.) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,07.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL54)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK54** (alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,10; ES+: 768,44.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,6-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL55)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK55**

(alrededor de 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,03; ES+: 784,44.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL56)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK56** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,08; ES+: 785,26.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL57)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK57** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL58)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK58** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL59)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK59** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-

dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL60)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK60** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: Rt = 1,07; ES+: 788,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL61)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK61** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL62)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK62** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,07.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL63)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK63** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-

254

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricl ro-1,1-dimetiletil éster (AL64)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK64** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,07; ES+: 788,39.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL65)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK65** (alrededor de 0,5 mmol) en $CH2Cl_2$ (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL66)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK66** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido (rac) (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL67)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK67** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL68)

257

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK68** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Mezcla 1:1 de clorhidrato del ácido *(rac.)*-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((2R*)2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster y clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((2S*)2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL69)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK69** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 0,99; ES+: 780,37.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL70)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK70** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,06.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL71)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK71** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,08.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL72)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK72** (alrededor de 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =1,01.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil éster (AL73)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK73** (0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,98; ES+: 824,32.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2 tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL74)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK74** (0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 1,03; ES+: 792,36.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-cloro-bencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL75)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK75** (0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,92; ES+: 812,35.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL76)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK76** (0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,78; ES+: 808,40.

257

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL77)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK77** (0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,97; ES+: 858,42.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL78)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK78** (0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,01; ES+: 804,42.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL79)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK79** (0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,03; ES+: 850,44.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL80)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK80** (0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 5,11; ES+: 848,43.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL81)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK81** (0,27

260

mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (41 , 5 mL). LC-MS: R_t = 5,09; ES+: 838,36.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL82)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK82** (0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,44; ES+: 840,42.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL83)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK83** (0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,89; ES+: 822,39.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL84)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK84** (0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL).

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL85)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK85** (0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =4,76; ES+: 850,40.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL86)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK86** (0,27

mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t = 4,99; ES+: 820,78.

Clorhidrato del ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AL87)

Como para el compuesto **AL1** pero a partir de biciclononeno **AK87** (0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y HCl/dioxano (4M, 5 mL). LC-MS: R_t =4,58; ES+: 834,43.

Ácido *(rac.)-(1R*, 5S*)*-7-hidroxi-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster (AM)

Se agregó $Ti(OEt)_4$ (2,92 mL, 13,9 mmol) a una sol. de biciclononano **A** (13,0 g, 39,8 mmol) en alcohol bencílico (90 mL). La mezcla se calentó a 125 °C y se agitó a esta temperatura durante 28 hs. Se dejó enfriar a ta y se agregó HCl aq. 10% (180 mL). La mezcla se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos org. combinados se lavaron con $NaHCO_3$ aq. (2x) y con salmuera (1x). Después, los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron en primer término a presión reducida y después con alto vacío. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 3:1 EtOAc) produjo el compuesto del título (9,90 g, 64%). LC-MS: R_t = 1,39; ES+: 389,25.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-9-metil-7-trifluorometansulfoniloxi-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster (AN)

Se agregó NaH (55% en aceite, 2,20 g, 50,5 mmol) a una sol. de biciclononano **AM** (15,69 g, 40,4 mmol) en THF (290 mL) a 0°C. Después de 15 min. se agregó Tf_2NPh (19,2 g, 53,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche mientras se entibiaba hasta ta. Se agregó hielo y la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con Na_2CO_3 aq. 10%. Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:1 3:1) produjo el compuesto del título (17,1 g, 81%). R_f = 0,15 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 5,62; ES+:

521,37.

Compuestos de tipo AO

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster (AO1)

Se agregó BuLi (1,5M en hexano, 3,81 mL, 5,71 mmol) a una sol. de [3-(4-bromofenil)propoxi]-*ter*-butildimetilsilano (Kiesewetter D. O., *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 2183, 1,88 g, 5,71 mmol) en THF (33 mL) a -78 °C. Después de 30 min, se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 6,97 mL, 6,97 mmol, preparado tal como se describe para el compuesto **G1**) y la mezcla se dejó entibiar hasta ta. Se agregaron biciclononeno **AN** (1,65 g, 3,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (92 mg, 0,080 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se dejó enfriar a ta y se agregó HCl aq. 1M (1 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:49 3:97 2:48 5:95) produjo el compuesto del título (1,78 g, 90%). LC-MS: R_t = 5,55; ES+: 681,30.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-9-Metil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster (AO2)

Se agregó BuLi (1,6M en hexano, 19,40 mL, 31,0 mmol) a una sol. de compuesto **C2** (9,90 g, 31,0 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C. Después de 30 min, se agregó $ZnCl_2$ (0,83M en THF, 43,8 mL, 37,2 mmol, preparado tal como se describe para el compuesto **G1**) y la mezcla se dejó entibiar hasta ta. Se agregaron biciclononeno **AN** (9,90 g, 19,0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$, (550 mg, 0,475 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hs. Se dejó entibiar hasta ta y se agregó HCl aq. 1M (1 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC

(MeOH/CH_2Cl_2 1:49 3:97 2:48 5:95) produjo el compuesto del título (6,20 g, 54%). LC-MS: R_t = 5,10; ES+: 611,59.

Compuestos de tipo AP

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AP1)

Una sol. de biciclononeno **AO1** (1,78 g, 2,87 mmol) y 2,2,2-tricloro-*ter*-butil cloroformiato (3,44 g, 14,4 mmol) en CH_2ClCH_2Cl (35 mL) se calentó a reflujo durante 2 hs. La mezcla se dejó enfriar a ta y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:8 1:1) produjo el compuesto del título (1,88 g, 81%). LC-MS: R_t = 8,34.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico 6-bencil éster 3-*ter*-butil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AP2)

Como para el compuesto **AP1** pero a partir de biciclononeno **AO2** (22,4 g, 36,7 mmol) y 2,2,2-tricloro-terr-butil cloroformiato (44 g, 184 mmol) en CH_2ClCH_2Cl (400 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:8 1:1) produjo el compuesto del título (19,2 g, 65%). LC-MS: R_t = 7,95.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-bencil éster 9-(2,2,2-tricl ro-1,1-dimetiletil) éster (AQ)

Se agregó HCl/dioxano (4M, 20 mL) a una sol. de biciclononeno **AP1** (1,88 g, 2,32 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) enfriada a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 hs a ta. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. Luego, este residuo se disolvió en THF (30 mL) y la sol. se enfrió a -78 °C. Se agregaron DMAP (cantidad cat.), DIPEA (1,60 mL, 9,28 mmol) y AcCl (0,165 mL, 2,32 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C y se agregó MeOH(10 mL). Se dejó entibiar la mezcla hasta ta, se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl aq. 1M (1x) y $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los

extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1...4 1:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título (936 mg, 63%). LC-MS: R_t =5,47; ES+: 637,06.

Compuestos de tipo AR

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico 6-bencil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AR1)

Una mezcla de biciclononeno **AQ** (468 mg, 0,73 mmol), 2,3,6-trifluorofenol (216 mg, 1,46 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (277 mg, 1,10 mmol) y tributil fosfina (0,541 mL, 2,19 mmol) en tolueno (15 mL) se calentó a reflujo durante 20 hs. La mezcla se dejó enfriar a ta y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:49 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (297 mg, 53%). LC-MS: R_t = 6,87; ES+: 767,04.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en6,9-dicarboxílico 6-bencil éster 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster (AR2)

Como para el biciclononeno **AR1**, pero a partir de biciclononeno **AQ1** (468 mg, 0,73 mmol), 2-bromo-5-fluorofenol (0,163 mL, 1,46 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (277 mg, 1,10 mmol) y tributil fosfina (0,541 mL, 2,19 mmol) en tolueno (15 mL). La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:49 1:19 1:9) produjo el compuesto del título (205 mg, 35%). LC-MS: R_t = 7,06.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-6-[(2-alilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AS)

Una mezcla de biciclononeno **AJ4** (225 rag, 0,300 mmol), (2-alilbencil)-ciclopropilamina (168 mg, 0,900 mmol), DIPEA (0,300 mL, 1,80 mmol), DMAP (10 mg, 0,082 mmol), HOBt (41 mg, 0,300 mmol) y EDC.HCl (86 mg, 0,450 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agitó durante 2 días. Se agregó EDC.HCl (29 mg, 0,150 mmol)

nuevamente después de 24 hs y 30 hs. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 3:7 2:3 1:1 3:2 7:3 4:1) produjo el compuesto del título (185 mg, 67%). R_f =0,63 (EtOAc). LC-MS: R_t = 7,40.

Mezcla 1:1 de ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-((2R*)-2,3-dihidroxipropil)bencil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster y *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-((2S*)-2,3-dihidroxipropil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AT)

Una mezcla de biciclononeno **AS** (281 mg, 0,316 mmol), $NMO.H_2O$ (44,8 mg, 0,332 mmol), y OsO_4 (2,5% en *ter*-BuOH, 0,0396 mL, 0,00316 mmol) en THF (4 mL), *ter*-BuOH (2 mL) y agua (1 mL) se agitó durante una noche. Se agregaron $NMO.H_2O$ (10 mg, 0,074 mmol) y OsO_4 (0,010 mL, 0,008 mmol) nuevamente y la mezcla volvió a agitar durante 3 hs. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl aq. 1M (1x) y con $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 2:3 3:2 4:1 EtOAc MeOH/EtOAc 1:9) produjo el compuesto del título (207 mg, 71%). R_f = 0,20 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6,23; ES+: 922,59.

Ácido *(rac.)*-{1R*,5S*}3-acetil-7-{4-[3{2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-oxoetil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AU)

Una mezcla de biciclononenos **AT** (167 mg, 0,181 mmol) y $NaIO_4$, (40 mg, 0,187 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a ta durante 1 hs. Se agregó $NaIO_4$ (20 mg, 0,01 mmol) nuevamente y la mezcla se agitó durante 3 hs. La

mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ aq. sat. (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se secó con alto vacío y el compuesto del título (156 mg, 97%) se usó sin purificación adicional. LC-MS: R_t = 6,87; ES+: 891,78.

Ácido *(rac.)-(1R*; 5S*)*-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster (AV)

Una mezcla de biciclononeno **AU** (44,6 mg, 0,05 mmol) y $NaBH_4$ (alrededor de 2 mg, alrededor de 0,05 mmol) en MeOH (1 mL) se agitó a ta durante 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl aq. 1M (1x). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se usó sin purificación adicional.

Compuestos de tipo AW

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AW1)

TBAF (28,8 g, 91,4 mmol) se agregó a una solución de biciclononeno H3 (45,6 g, 60,9 mmol) en THF (900 ml) a 0°C. Al cabo de 20 min, se eliminó el baño de hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:4 → 1:1) dio el compuesto del título (27,6 g, 72%). R_f = 0,22 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6.11; ES+: 655.23.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]n n-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AW2)

De igual forma que para el compuesto AW1 pero a partir de biciclononeno H7 (44,4 g, 59,2 mmol) TBAF (28,0 g, 88,9 mmol) y THF (600 ml). La purificación

mediante FC (EtOAc/heptano 1:3 → 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (23,67 g, 63%). R_f = 0,20 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 6,02; ES+: 635,36.

Compuestos del Tipo AX

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AX1)

Una mezcla de biciclononeno AW1 (20,22 g, 32,0 mmol), 2,3,6-trifluorofenol (9,50 g, 64,0 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (16,15 g, 64,0 mmol) y tributil fosfina (85%, 27,9 ml, 96,0 mmol) en tolueno (800 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo se purificó mediante FC (EtOAc/heptano 1:19 → 1:9 → 1:4) dio el compuesto del título (21,7 g, 89%). R_f = 0,60 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 1,25; ES+: 765,22.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AX2)

De igual forma que para el compuesto AX1, pero a partir de biciclononeno AW1 (27,63 g, 43,6 mmol), 2-bromo-5-fluorofenol (9,70 ml, 87,2 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (22,0 g, 87,2 mmol), tributil fosfina (32,2 ml, 131 mmol), y tolueno (550 ml). La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:19 → 1:9 → 1:4) dio el compuesto del título (31,67 g, 90%). R_f = 0,60 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,63.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AX3)

De igual forma que para el compuesto AX1, pero a partir de biciclononeno AW2 (11,83 g, 18,6 mmol), 2-cloro-4,5-dimetilfenol (5,83 ml, 37,2 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (9,39 g, 37,2 mmol), tributil fosfina (85%, 16,2 mmol), y tolueno (300 ml). La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:19 → 1:9 →

1:3 → 1:1) dio el compuesto del título (13,35 g, 93%). R_f = 0,50 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,60.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AX4)

De igual forma que para el compuesto AX1, pero a partir de biciclononeno AW2 (11,83 g, 18,6 mmol), 4-bromofenol (6,43 ml, 37,2 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (9,39 g, 37,2 mmol), tributil fosfina (85%, 16,2 ml, 55,8 mmol), y tolueno (300 ml). La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:19 → 1:9 → 1:3 → 1:1) dio el compuesto del título (13,6 g, 92%). R_f = 0,50 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 7,49.

Compuestos del Tipo AY

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AY1)

Una mezcla de biciclononeno AX1 (15,76 g, 20,7 mmol) en EtOH (600 ml) y NaOH 1M acuoso (600 ml) se agitó durante 7 horas a 80°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se agregó HCl 1M acuoso a pH 1 – 2. Las fases se sacudieron, se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:4 → 1:2 → 1:1) dio el compuesto del título (12,15 g, 80%). LC-MS: R_t = 1.16; ES+: 737,21.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AY2)

De igual forma que para el compuesto AY1, pero a partir de biciclononeno AX2 (29,67 g, 36,8 mmol), EtOH (700 ml) y NaOH 1M acuoso. La purificación

mediante FC (EtOAc/heptano 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) dio el compuesto del título 26,67 g (94%). LC-MS: R_t = 6,89; ES+: 749,92.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,35-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AY3)

Bajo N_2 se agregó Pd/C (10%, 1,92 g) a una solución de biciclononeno AP2 (19,2 g, 24,0 mmol) en MeOH (390 ml) enfriado a 0°C. La mezcla se purgó con H_2 (4x) y se agitó a 0°C en H_2 durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1M acuoso (1x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante FC (EtOAc/heptano 1:3 → 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) dio el compuesto del título (4,26 g, 25%). LC-MS: R_t = 7.10.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AY4)

De igual forma que para el compuesto AY1, pero a partir de biciclononeno AX3 (13,35 g, 17,2 mmol), EtOH (670 ml) y NaOH 1M acuoso (670 ml). La purificación mediante FC (EtOAc/heptano 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) dio el compuesto del título 12,3 g (96%). R_f = 0,75 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6.94.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AY5)

De igual forma que para el compuesto AY1, pero a partir de biciclononeno AX4 (13,6 g, 17,2 mmol), EtOH (680 ml) y NaOH 1M acuoso (680 ml). La purificación mediante FC (EtOAc/heptano 1:3 → 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) dio el compuesto del título 12,2 g (93%). R_f = 0,75 (EtOAc). LC-MS: R_t = 6,75.

Compuestos del tipo AZ

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)

éster, (AZ1)

Una mezcla de biciclononeno S5 (3,23 g, 5,60 mmol) en EtOH (50 ml) y NaOH 1M acuoso (50 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se llevó a pH 2 con HCl 1M acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). Los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante FC ($MeOH/CH_2Cl_2$ 1:19 → 1:9 → 1:4) dio el compuesto del título (1,40 g, 46%). LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 547,28.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (AZ2)

De igual forma que para el compuesto AZ1 pero a partir de biciclononeno H8 (4,96 g), EtOH (150 ml) y NaOH 1M acuoso (150 ml). El material crudo se utilizó posteriormente sin purificación.

Compuestos del tipo BA

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(ter-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, (BA1)

Una mezcla de biciclononeno T4 (1,85 g, 2,79 mmol), (2-clorobencil)-ciclopropilamina (1,52 g, 8,37 mmol), DMAP (85 mg, 0,70 mmol), DIPEA (1,91 ml, 11,2 mmol), HOBt (377 mg, 2,79 mmol) y EDC.HCl (803 mg, 4,19 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con más CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1M acuoso (1x) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (1x). Los extrac.tores orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:4 → 1:3 → 1:2 → 1:1) dio el compuesto del título (1,16 g, 50%). LC-MS: R_t = 1,37.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(ter-butildifenilsilaniloxi)etil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-

dicarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil) éster, (BA2)

De igual forma que para el compuesto BA1, pero a partir de biciclononeno T5 (en bruto, aproximadamente 5,79 mmol), (2-clorobencil)ciclopropilamina (3,10 g, 17,1 mmol), DIPEA (3,9 ml, 22,8 mmol), DMAP (140 mg, 1,14 mmol), HOBt (770 mg, 5,70 mmol), y EDC.HCl (1,64 g, 8,55 mmol), en CH_2Cl_2 (50 ml). La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:8 → 1:4) dio el compuesto del título 3,35 g (58%). R_f = 0,55 (EtOAc/heptano 2:3). LC-MS: R_t = 1,40.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(ter-butildifenilsilaniloxi)etil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, (BA3)

De igual forma que para el compuesto BA2 (1,45 g, 1,45 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml), 4M HCl/dioxano (10 ml), THF (20 ml), sin DMAP, DIPEA (4,62 ml, 27,0 mmol), cloruro de acetilo (0,903 ml, 9,55 mmol), y MeOH (5 ml). La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:1 → EtOAc → MeOH/EtOAc 1:9) condujo al compuesto del título (1,34 g, 75%). R_f = 0,30 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 1,39.

Compuestos del tipo BB

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-6[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, (BB1)

Una mezcla de biciclononeno BA1 (1,16 g, 1,40 mmol) y TBAF (884 mg, 2,80 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera (1x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante FC (MeOH/CH_2Cl_2 1:49 → 1:9) dio el compuesto del titulo (990 mg, 98%). R_f = 0,47 (MeOH/ CH_2Cl_2 1:9). LC-MS: R_t = 1,11.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-6[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-

tricloro-1,1-dimetiletil éster, (BB2)

De igual forma que para el compuesto BB1, pero a partir de BA3 (1,99 g, 2,21 mmol), TBAF (1M en THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) en THF (15 ml). La purificación mediante FC (EtOAc/heptano 1:5 → 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (1,00 g, 68%). R_f = 0,38 (EtOAc/heptano 1:1). LC-MS: R_t = 1,09; ES+: 698,02.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, ter-butil éster, (BC)

Se agregó Zn (1,63 g, 24,9 mmol) a una solución de biciclononeno AK2 (2,25 g, 2,50 mmol) en THF (30 ml) y AcOH (10 ml) bajo agitación eficiente. La mezcla se agitó de manera eficiente durante 2,5 horas, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHO 1M acuoso (2x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron. La evaporac.ión de los solventes a presión reducida dio el compuesto del título que se utilizó sin purificación posterior.

ácido (1R, 5S)-9-metil-7-trifluorometanosulfoniloxi-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-carboxílico, 6-bencil éster, ter-butil éster, (BD)

Una solución de biciclononeno AG (1,13 g; 2,91 mmol) en THF (8 ml) se agregó a una suspensión de NaH (ca 60%, 175 mg,; 4,36 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Después de 30 minutos se agregó Tf_2NPh (1,56 g, 4,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó hielo (5 g) y el THF se evaporó. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3x) Los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/ciclohexano 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (1,28 g, 84%). R_f = 0,53 (EtOAc).

ácido (1R, 5S)-7-{4-[3-(ter-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-9-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-bencil éster, 3-ter-butil éster, (BE)

Se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 3,82 ml, 5,98 mmol) a una solución de

[3-(4-bromofenil)propoxi]-ter-butildimetilsilano (Kiesewetter D. O., *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4, 2183; 1,97 g; 5,98 mmol) en THF (4 ml) a –78°C. Después de 30 minutos, se agregó $ZnCl_2$ (1M en THF, 7,2 ml; 7,2 mmol) y la mezcla se dejó entibiar a temperatura ambiente. Una solución de biciclononeno BD (1,24 g; 2,39 mmol) en THF (7 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg; 0,060 mmol) se agregaron después de cada uno y la mezcla se calentó a 40°C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de NH_4Cl saturada, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/ciclohexano 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (1,22 g, 82%). R_f = 0,75 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,68; ES+ = 621,30.

ácido (1R, 5S)-7-{4-[3-(ter-butildimetilsilaniloxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 6-bencil éster, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetil)éster, (BF)

Una mezcla de biciclononeno BE (1,66g, 2,67 mmol) y β,β,β-tricloro-ter-butil-cloroformiato (13,4 g, 240 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/ciclohexano 1:4) dio el compuesto del título (1,75 g, 83%). R_f = 0,43 (EtOAc/ciclohexano 1:4). LC-MS: R_t = 8,30.

ácido (1R, 5S)-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 6-bencil éster, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BH)

Una solución de biciclononeno BF (1,59 g, 1,96 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se enfrió a 0°C y se agregó HCl/dioxano (4M, 10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y subsiguientemente durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de eliminarse los solventes a presión reducida el crudo se secó a alto vacío. El residuo se disolvió en THF (5 ml). DMAP (12 mg, 0,098 mmol) y DIPEA

(1,34 ml; 7,849 mmol) se agregaron y la mezcla se enfrió a –78°C. Se agregó CaI (0,153 ml; 2,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a –78°C durante 30 min. Después de la adición de MeOH (1 ml) y calentamiento a temperatura ambiente, se agregó HCl acuoso (1M, 10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Los extrac.tos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso (1x), y los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/ciclohexano 1:3 → 1:1) dio el compuesto del título (280 mg, 22%). R_f = 0,38 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,43; ES+ = 637,17.

ácido (1R, 5S)-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BI)

Una mezcla de biciclononeno BH (140 mg; 0,219 mmol) y Pd/C (10%, 25 mg) en MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH, y los solventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto (110 mg) se utilizó directamente en la próxima reacción sin purificación. R_f = 0,15 (EtOAc). LC-MS: R_t = 4,41; ES+: 545,02.

ácido (1R, 5S)-7-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BJ)

Una mezcla de biciclononeno BI (95 mg, 0,17 mmol), fenetilmetilamina (0,48 ml; 0,34 mmol); HOBt (6,0 mg, 0,042 mmol). EDC-HCl (49 mg; 0,255 mmol) y DMAP (5,0 mg; 0,042 mmol) en $CHCl_3$ (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó HCl acuoso (1M) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (1x), los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/ciclohexano 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (64 mg, 44%). R_f = 0,25 (EtOAc). LC-MS: R_t = 5,37; ES+: 664,29.

ácido (1R, 5S)-7-{4-[[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(metil-fenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico, 3-ter-butil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil)éster, (BK)

Una mezcla de biciclononeno BJ (60 mg; 0,090 mmol), 2-bromo-5-fluorofenol (34 mg, 0,18 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (34 mg; 0,135 mmol) y tributilfosfina (67 mg; 0,270 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo fue mediante FC (EtOAc/ciclohexano 2:1 → 4:1) y dio el compuesto del título (58 mg, 76%). R_f = 0,60 (EtOAc). LC-MS: R_t = 7,01; ES+ = 836,07.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BL)

Se agregó HCl/dioxano (4M, 20 ml) a una solución de biciclononeno AX2 (2,00 g, 2,47 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) enfriada a 0°C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo espumoso se secó a alto vacío. Una mezcla de este residuo, DMAP (15 mg, 0,123 mmol) y DIPEA (1,69 ml, 9,88 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a –78°C, y se agregó AcCl (0,186 ml, 2,47 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a –78°C y se agregó MeOH (5 ml). La mezcla se dejo entibiar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1M acuoso (1x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/heptano 1:4 → 1:1 → EtOAc) dio el compuesto del título (1,55 g, 83%). R_f = 0,50 (EtOAc).

Compuestos del tipo BM

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricl ro-1,1-dimetiletil)éster, (BM2)

Se agregó tributilfosfina (3,84 ml, 15,6 mmol) a una solución de

biciclononeno S4 (3,00 g, 5,19 mmol), 2-bromo-5-fluorofenol (1,15 ml, 10,4 mmol) y dipiperidida azodicarboxílica (1,97 g, 7,79 mmol) en tolueno (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante FC (EtOAc/heptano 1:1 → 2:1 → 3:1) dio el compuesto del título (2,70 g, 69%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM3)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,00 g, 5,19 mmol), 2-cloro-4,5-dimetilfenol (1,64 g, 10,5 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (1,98 g, 7,86 mmol), tributilfosfina (3,90 ml, 15,7 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (2,82 g, 75%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM4)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,00 g, 5,19 mmol), 2,6-dicloro-4-metilfenol (1,84 g, 10,38 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (1,97 g, 7,79 mmol), tributilfosfina (3,84 ml, 15,6 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (2,76 g, 72%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM5)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,20 g, 5,54 mmol), 2,3-diclorofenol (1,80 g, 11,1 mmol), dipiperidida azodicarboxílica, (2,10 g, 8,31 mmol), tributilfosfina (4,11 ml, 16,6 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (2,22 g, 55%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM7)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,00 g, 5,19 mmol), 4-cloro-2-metilfenol (1,48 g, 10,4 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (1,97 g, 7,79 mmol), tributilfosfina (3,84 ml, 15,6 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (1,36 g, 37%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM9)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,00 g, 5,19 mmol) 2,4,5-triclorofenol (2,05 g, 10,4 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (1,97 g, 7,79 mmol), tributilfosfina (3,84 ml, 15,6 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (2,76 g, 72%).

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-etil éster, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BM10)

Como se describió para el compuesto BM2, pero a partir de biciclononeno S4 (3,18 g, 5,50 mmol) 2-cloro-5-fluorofenol (1,61 g, 11,0 mmol), dipiperidida azodicarboxílica (2,08 g, 8,25 mmol), tributilfosfina (4,10 ml, 16,6 mmol) y tolueno (50 ml). La purificación mediante FC dio el compuesto del título (2,67 g, 69%).

Compuestos del tipo BN

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN2)

Una mezcla de biciclononeno BM2 (2,69, 3,58 mmol) en NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml) se agitó durante 1 hora a 85°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron parcialmente a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 2 con HCl 1M acuoso y esta mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extrac.tos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. El compuesto del título en bruto (2,96 g, rendimiento cuantitativo) se utilizó

posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN3)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM3 (2,82 g, 3,94 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (2,59 g, 96%) se utilizó posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN4)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM4 (2,75 g, 3,73 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (2,63 g, rendimiento cuantitativo) se utilizó posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN5)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM5 (2,22 g, 3,07 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (1,59 g, rendimiento cuantitativo) se utilizó posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN7)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM7 (1,35 g, 1,92 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (1,25 g, 97%) se utilizó posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-

277

dimetiletil)éster, (BN9)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM9 (2,31 g, 3,05 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (2,19 g, 99%) se utilizó posteriormente sin purificación.

ácido 3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 9-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil)éster, (BN10)

Como se describió para el compuesto BN2, pero a partir de biciclononeno BM10 (2,82 g, 3,94 mmol), NaOH 1M acuoso (30 ml) y EtOH (70 ml). El compuesto del título en bruto (1,90 g, 74%) se utilizó posteriormente sin purificación.

Preparac.ión de los compuestos finales

Procedimiento típico (A) para la acilación:

A una solución de biciclononeno en EtOAc anhidro se agregó Amberlyst secado al vacío (1,5 g/mmol de biciclononeno) u otro fijador adecuado, seguido de la adición del cloruro ácido deseado (1,5 eq). Después de agitar la suspensión durante 3 horas, se agregó una alícuota de agua y se continuó con la agitación durante 1 hora. La resina luego se eliminó por filtrac.ión, se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó para dar la amida, intermedia.

La síntesis de los derivados de la sulfonamida, carbamato o urea se llevó a cabo en analogía con el procedimiento descripto anteriormente, pero utilizando el correspondiente cloruro de sulfonilo, cloroformiato o cloruro de carbamoil respectivamente.

Procedimiento típico (B) par la formación de amida, a partir de cl ruros ácidos:

A una solución del cloruro ácido (1 eq) en CH_2Cl_2 (2,5 ml/mmol) a 0°C, se agregó la amina (3 eq). La mezcla se agitó durante 3 horas mientras se entibiaba lentamente a temperatura ambiente. Si es necesario, se agrega más CH_2Cl_2, y luego la mezcla de reacción se lava con $NaHCO_3$ saturado acuoso (1x) y HCl 1M

280

acuoso (1x). Los extrac.tos se secaron en $MgSO_4$ y los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto obtenido se utilizó sin purificación posterior.

Procedimiento típico para un acoplamiento de amida, con CDI

A una solución de ácido carboxílico, (1 eq) en CH_2Cl_2 (4 ml/mmol) se agregó CDI (1 eq). La solución o suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0°C. La amina (6 eq) se agregó y la solución o suspensión se agitó durante 2 horas mientras se entibió lentamente a temperatura ambiente. La solución o suspensión se lavó con agua (1x). Los extrac.tos orgánicos se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó posteriormente sin purificación.

Procedimiento típico (D) para la reducción de una amida, a una amina con LAH

A una solución de la amida, (1 eq) disuelta en THF (3 ml/mmol) se agregó cuidadosamente LAH (1M en THF, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se calentó a 60°C durante 3 horas antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente, luego a 0°C. Para x g de $LiAlH_4$ agregado inicialmente, se agregó x g de agua, luego x g de NaOH acuoso15%, y finalmente 3x g de agua nuevamente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, se filtró, y el precipitado se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó en una pequeña cantidad de MeOH. La solución se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice SCX (ácido sulfónico). La elución se inició con MeOH, seguido de NH_3/MeOH. Las aminas eluyeron con el segundo eluyente. Los solventes se eliminaron a presión reducida. Las aminas aisladas se utilizaron sin purificación posterior o se purificaron mediante HPLC, dependiendo de la pureza.

Procedimiento típico (E) para la escisión del grupo protector 2,2,2-tricl ro-1,1-dimetiletilcarbamato:

El producto en bruto de otro procedimiento típico se disolvió en THF/AcOH (1:0,1) y se trató con zinc (20 eq). La suspensión se agitó durante 5 horas y se filtró a través de celite, la cual se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC.

Procedimiento típico (F) para la formación de aril éter (reacción Mitsunobu)

El biciclononeno (0,05 mmol) se disolvió o suspendió en tolueno (1,00 ml). Se agregó el derivado de fenol (0,075 mmol) en tolueno (0,50 ml). Se agregó TMAD (0,075 mmol) en tolueno (0,50 ml), seguido de tributilfosfina (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego 2 horas a 60°C. Algunas veces, fue necesario agregar una segunda porción de tributilfosfina y agitar durante la noche. Algunas veces, fue necesario el THF como cosolvente para disolver los reactivos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extrac.tos orgánicos se evaporaron a presión reducida.

Procedimiento típico (G) para un acoplamiento de amida

A una solución de biciclononeno (0,05 mmol) en $CHCl_3$ (2 ml) se agregó el ácido carboxílico, deseado (0,10 mmol). DIPEA (0,10 mmol), DMAP (0,01 mmol), HOBt (0,01 mmol), y EDC.HCl (0,05 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Algunas veces, fue necesario agregar otra porción de ácido, DMAP, HOBt y EDC.HCl y continuar agitando durante 24 horas. Se agregó CH_2Cl_2 y la mezcla se lavó con agua. Los extrac.tos orgánicos se separaron, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida.

Procedimiento típico (H) para un acoplamiento de amida

A una solución del biciclononeno (0,05 mmol) $CHCl_3$ o CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó la amina deseada (disponible en el comercio o preparada siguiendo los procedimientos convencionales conocidos) (0,10 mmol). Se agregaron DIPEA (0,10 mmol), DMAP (0,01 mmol), HOBt (0,01 mmol) y EDC.HCl (0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Algunas veces, fue necesario agregar otra porción de amina, DMAP, HOBt y EDC.HCl y continuar agitando la solución durante 24 horas. Se agregó CH_2Cl_2 y la mezcla se lavó con agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida.

Procedimiento típico (J) para aminación reductiva

A una solución de aldehído (1 eq) en MeOH (0,5 ml/mmol) se agregó una amina (1,2 eq). La solución se agitó durante 2 horas. Se agregó borohidruro de sodio (1,2 eq) en porciones a 0°C y luego continuó la agitación, a temperatura ambiente, durante 4 horas. Se agregó una solución de NaOH 1N y el MeOH se evaporó. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida. Las aminas aisladas se utilizaron sin purificación posterior o se purificaron mediante cromatografía flash (EtOAc/heptano: 2/8), dependiendo de la pureza.

Procedimiento típico (K) para un acoplamiento de anhídrido

A una solución del biciclononeno (0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml) se agregó DIPEA (0,1 mmol) seguido del anhídrido (0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml) a 0°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida.

Procedimiento típico (L) para proteger la escisión del grupo (BOC y TBDMS)

A una solución del biciclononeno (0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml), enfriada a 0°C, se agregó 4M HCl/dioxano (0,5 ml). El baño de hielo se eliminó y la solución se agitó durante 1 hora y media hasta 3 horas, dependiendo del compuesto. Los solventes se evaporaron a presión reducida sin calentar.

Procedimiento típico (M) para la saponificación de ésteres

Una mezcla del éster (1 eq) y LiOH (2 eq) en THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se extrajo en solvente isoluto (0,25 g pre-lavado con 0,300 ml de HCl 1M acuoso, elución con 2 ml de CH_2Cl_2). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó sin purificación posterior.

Preparac.ión de aminas

(2-clorobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos B y D a partir de cloruro de 2-clorobenzoilo y ciclopropilamina.

Bencilciclopropilamina

Ver Loeppky, R.N.; y Otros, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 96.

(2-clorobencil)etilamina

Ver Ishihara, Y; y Otros; *Chem Pharm Bull.* 1991, 39, 3225.

Ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina

Ver Brabander, H. J.; y Otros; *J. Org. Chem.* 1967, 32, 4053.

Ciclopropilfenetilamina

Ver Smith, P. W.; y Otros; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 787.

Metil(3-fenoxipropil)amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido 3-fenoxipropiónico y metilamina.

(2-p-toliloxietil)metilamina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido 2-p-toliloxiacético, y metilamina.

[2-(3-clorofenil)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido 3-clorofenilacético, y metilamina.

[2-(2-metoxifenil)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido 2-metoxifenilacético, y metilamina.

(2-alilbencil)ciclopropilamina

Se agregó BuLi (1,55 M en hexano, 14,7 ml, 22,7 mmol) se agregó a una solución de 1-bromo-2-(dimetoximetil)benceno (5,00 g, 21,6 mmol) en Et_2O (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a –78 °C y se agregó $MgBr_2.Et_2O$ (5,87 g, 22,7 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta 0°C durante 15 min. y se agregó CuI (420 mg, 2,16 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min y se agregó alil bromuro (1,92 ml, 22,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche mientras se entibiaba a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1M acuoso (1 ml) y la mezcla se diluyó con Et_2O, se lavó con HCl 1M acuoso (1x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (20 ml) y agua (10 ml), y se agregó TosOH (cantidad cat.). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con Et_2O, y se lavó con HCl 1M acuoso (1x), y $NaHCO_3$ saturado acuoso (1x). Los extrac.tos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (EtOAc/éter de petróleo 1:49 → 24:1) dio 2-alilbenzaldehído (1,06 g, 34%). Este compuesto se transformó en el compuesto del título siguiendo el procedimiento típico J con ciclopropilamina.

Ciclopropil(2-fluorobencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de fluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil(2-metilbencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de metilbenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (4-metoxifenoxi)-acético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (3-metoxifenoxi)-acético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2-o-toliloxietil)amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (o-toliloxiacético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (3,4-dimetil-fenoxi)acético, y ciclopropilamina.

[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (2-clorofenil)-acético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (2,3-difluorofenil)-acético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido (4-fluorofenil)acético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2-o-toliletil)amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido o-tolilacético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2-p-toliletil)amina

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos C y D a partir de ácido p-tolilacético, y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2,5-dimetoxibenzaldehído y ciclopropilamina.

(2-clorobencil)metilamina

Ver Kihara, M; y Otros; *Heterocycles*, 1989, 29, 957.

(2-clorobencil)isopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-clorobenzaldehído e isopropilamina.

Ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-3-metoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3-metoxibenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehído y ciclopropilamina.

(2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído y ciclopropilamina.

(6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(5-fluoro-2-metoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 5-fluoro-2-metoxibenzaldehído y ciclopropilamina.

(2-cloro-6-fluorobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

(2-bromobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-bromobenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2,6-difluorobencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2,6-difluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2,3-dimetilbenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3-fluoro-2-metilbencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3,5-difluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

(2-cloro-3,6-difluorobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

(2,3-diclorobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2,3-diclorobenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3-

trifluorometoxi-benzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(3-metilbencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3-metilbenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(2,3-difluorobencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 2,3-difluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

(3-clorobencil)ciclopropilamina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 3-clorobenzaldehído y ciclopropilamina.

Ciclopropil-(4-fluorobencil)amina

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico J a partir de 4-fluorobenzaldehído y ciclopropilamina.

Preparac.ión de otros reactivos

Ácido 4-carbamoilbutírico,

Ver Melnyk, O., y Otros, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4153.

Anhídrido de ácido meso-3,4-dihidroxitartarico

Una mezcla de ácido meso-3,4-dihidroxitartarico (1,00 g, 6,67 mmol) y anhídrido de ácido trifluoroacético, (5 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se utilizó en forma de producto en bruto sin purificación posterior.

Ácido Succinámico

Ver Bellier, B., y Otros; *J. Med. Chem.,* 2000, 43, 3614.

Ejemplos Específicos

Ejemplo 1

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico A a partir de

biciclononeno N y cloruro de 4-clorofenilacetilo, luego de acuerdo con el procedimiento E. LC-MS: R_t = 4,57; ES+: 725,35.

Ejemplo 2

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3-(quinoxalin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico A a partir de biciclononeno N y cloruro de 2-quinoxaloil, luego de acuerdo con el procedimiento E. LC-MS: R_t = 4,55; ES+: 728,94.

Ejemplo 3

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3-fenilmetanosulfonil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico A a partir de biciclononeno N y cloruro de fenilmetanosulfonilo, luego de acuerdo con el procedimiento E. LC-MS: R_t = 4,75; ES+: 727,74.

Ejemplo 4

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3-(2-tiofen-2-ilacetilo)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico A a partir de biciclononeno N y cloruro de tiofen-2-ilacetilo, luego de acuerdo con el procedimiento E. LC-MS: R_t = 4,52; ES+: 696,91.

Ejemplo 5

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-(benzo[b]tiofen-3-carbonil)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3-fenilmetanosulfonil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico A a partir de biciclononeno N y cloruro de benzotiofen-3-carbonil, luego de acuerdo con el

procedimiento E. LC-MS: R_t = 4,76; ES+: 733,80.

Ejemplo 6

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-6-[2-(2-metoxifenil)acetoximetil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, trifluoroacetato

Se preparó de igual forma que el compuesto N, pero luego se purificó mediante HPLC. LC-MS: R_t = 5,30; ES+: 774,97.

Ejemplo 7

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(2-clorofenil)etil]metilamina (Jaques B.; Wallace R. G., *Tetrahedron*, 1977, 33, 581). LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 632,40.

Ejemplo 8

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno N y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 615,29.

Ejemplo 9

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenil)etil]-metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(4-metoxifenil)etil]metilamina (Ho C. Y.; Kukla M. J., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2799). LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 628,44.

Ejemplo 10

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7-{6-[3-

289

(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno P y cloruro de 4-clorofenilacetilo. LC-MS: R_t = 1,03; ES+: 726,44.

Ejemplo 11

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenil)etil]-metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(4-clorofenil)etil]metilamina (You Q., y Otros, *Chem. Res. Chin. Univ.*, 1992, 8, 468). LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 632,40.

Ejemplo 12

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-clorofenil)etil]-metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(3-clorofenil)etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 632,37.

Ejemplo 13

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, etilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y etilfenetilamina (Cossy J., Rakotoarisoa, H., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 2097). LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 612,46.

Ejemplo 14

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-metoxifenil)etil]-metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(3-metoxifenil)etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+:

292

290

628,41.

Ejemplo 15

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)fenil}-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Una solución de biciclononeno N (0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se enfrió a 0°C. Se agregaron DIPEA (0,10 mmol) y yoduro de metilo (0,10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, luego durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron nuevamente yoduro de metil (0,50 mmol) y DIPEA (0,15 mmol) y se continuación la agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se procesó posteriormente de acuerdo con el procedimiento general E. LC-MS: R_t = 4,04; ES+: 587,38.

Ejemplo 16

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 644,48.

Ejemplo 17

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno N. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 573,29.

Ejemplo 18

(rac..)-N-((1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil)-2-(2-metoxifenil)-N-metil-acetamida, trifluoroacetato

292

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno Z y ácido (2-metoxifenil)acético, . LC-MS: R_t = 3,98; ES+: 628,63.

Ejemplo 19

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil(3-fenilpropil)amida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y N-metil(3-fenilpropil)amina (Lavastre I.; y otros, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1995, 132, 188). LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 612,45.

Ejemplo 20

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]metilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y [2-(2-metoxifenil]etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 628,45.

Ejemplo 21

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilmetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y N-metilbencilamina. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 684,41.

Ejemplo 22

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R2 y 2-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 589,34.

Ejemplo 23

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{6-[3-(2-met xi-

benciloxi)propoxi]piridin-3-il}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno P y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 616,44.

Ejemplo 24

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R2 y 2-bromofenol. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 633,26.

Ejemplo 25

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

A una solución de biciclononeno N (0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregaron $NaBH_3Oac$ (0,065 mmol) y (4-clorofenil)acetaldehído (Zhuangyu Z., y Otros, Synthesis, 1991, 539, 0,065 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo tratado de acuerdo con el procedimiento típico E. LC-MS: R_t = 4,88; ES+: 711,47.

Ejemplo 26

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-cloro-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R1 y 3-clorofenol. LC-MS: R_t = 4,17; ES+: 575,62.

Ejemplo 27

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R2 y 3-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 589,33.

Ejemplo 28

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R1 y 2-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 575,34.

Ejemplo 29

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, fenetilamida, trifluoroacetato.

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y fenetilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 584,44.

Ejemplo 30

(rac.) ácido (2-metoxifenil)acético, (1R*, 5S*)-3-acetil-7-[4-(3-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil éster, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno R2 y fenol. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 555,31.

Ejemplo 31

Mezcla 1:1 de (2R)- y (2S)-N-((1R*, 5S*)-3-acetil-7-[4-(3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ilmetil)-N-metil-2-fenilpropionamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno Z y (rac.) ácido 2-fenilpropiónico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 612,42.

Ejemplo 32

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]-amida, trifluoroacetato

294

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T1 y ácido 2-(2-metoxifenil)etilamina. LC-MS: R_t = 4,06; ES+: 614,35.

Ejemplo 33

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 558,24.

Ejemplo 34

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-etoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-etoxifenol. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 568,30.

Ejemplo 35

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-acetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-acetilfenol. LC-MS: R_t = 1,13; ES+: 566,29.

Ejemplo 36

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-o-toluoxietil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-metilfenol. LC-MS: R_t = 1,18; ES+: 538,27.

Ejemplo 37

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-metoxifenol. LC-MS: R_t = 1,15; ES+: 554,28.

Ejemplo 38

297

metilfenetilamida, formiato (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-trifluorometoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico,

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3-trifluorometoxifenol. LC-MS: R_t = 1,19; ES+: 608,28.

Ejemplo 39

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-m-toluoxietil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3-metilfenol. LC-MS: R_t = 1,17; ES+: 538,26.

Ejemplo 40

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-isopropilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3-isopropilfenol. LC-MS: R_t = 1,19; ES+: 608,28.

Ejemplo 41

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 572,13.

Ejemplo 42

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-bromofenol. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 616,11.

Ejemplo 43

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,75; ES+: 556,20.

Ejemplo 44

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-acetilfenol. LC-MS: R_t = 0,71; ES+: 580,20.

Ejemplo 45

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-o-toluoxipropil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 552,20.

Ejemplo 46

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-metoxifenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-metoxifenol. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 568,21.

Ejemplo 47

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-m-toluoxipropil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiat

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 552,21.

Ejemplo 48

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-clorofenol. LC-MS: R_t = 4,44; ES+: 572,32.

Ejemplo 49

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-bromofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de

biciclononeno U2 y 3-bromofenol. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 602,10.

Ejemplo 50

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 592,10.

Ejemplo 51

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-3-trifluorometilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-cloro-3-trifluorometilfenol. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 626,11.

Ejemplo 52

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,74; ES+: 560,13.

Ejemplo 53

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 559,19.

Ejemplo 54

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-etilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-etilfenol. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 552,19.

Ejemplo 55

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-bromofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3-bromofenol. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 616,05.

Ejemplo 56

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 606,12.

Ejemplo 57

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-3-trifluorometilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-cloro-3-trifluorometilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 640,10.

Ejemplo 58

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,3-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 574,17.

Ejemplo 59

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,3-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 566,22.

Ejemplo 60

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-etilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-etilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 566,22.

Ejemplo 61

299

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-isopropilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-isopropilfenol. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 580,22.

Ejemplo 62

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiat

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-ter-butilfenol. LC-MS: R_t = 0,892; ES+: 594,24.

Ejemplo 63

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 4-cloro-2-metoxifenol. LC-MS: R_t = 0,77; ES+: 602,14.

Ejemplo 64

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,4-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 616,05.

Ejemplo 65

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 4-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,76; ES+: 556,19.

Ejemplo 66

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-ter-butil-4-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 608,25.

302

Ejemplo 67

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-bromo-5-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 634,05.

Ejemplo 68

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,5-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,76; ES+: 574,14.

Ejemplo 69

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-5-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-cloro-5-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 586,16.

Ejemplo 70

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 566,20.

Ejemplo 71

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-isopropilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-isopropilfenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 566,22.

Ejemplo 72

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de

biciclononeno U2 y 2-ter-butilfenol. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 580,26.

Ejemplo 73

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-propionilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-propionilfenol. LC-MS: R_t = 0,72; ES+: 580,21.

Ejemplo 74

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,4-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 592,09.

Ejemplo 75

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-ter-butil-4-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 594,27.

Ejemplo 76

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 4-metoxifenol. LC-MS: R_t = 0,71; ES+: 554,18.

Ejemplo 77

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-bromo-5-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,76; ES+: 620,09.

Ejemplo 78

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,5-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,73; ES+: 560,17.

Ejemplo 79

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-cloro-5-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 572,13.

Ejemplo 80

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-metoxi-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-metoxi-5-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,72; ES+: 568,19.

Ejemplo 81

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 552,24.

Ejemplo 82

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U1 y 2-(2-clorofenoxi)etanol. LC-MS: R_t = 0,75; ES+: 574,15.

Ejemplo 83

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U1 y 2-(3-metilfenoxi)etanol. LC-MS: R_t = 0,76; ES+: 554,18.

Ejemplo 84

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-clorofenil)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U1 y 2-(clorofenil)etanol. LC-MS: R_t = 0,77; ES+: 558,13.

Ejemplo 85

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-clorofenil)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U1 y 2-(3-clorofil)etanol. LC-MS: R_t = 0,77; ES+: 558,14.

Ejemplo 86

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-metoxifenil)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U1 y 2-(2-metoxifil)etanol. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 554,21.

Ejemplo 87

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,5-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 592,07.

Ejemplo 88

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3,6-trifluorofenol. LC-MS: R_t = 0,74; ES+: 578,14.

Ejemplo 89

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 552,20.

Ejemplo 90

304

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3-clorofenol. LC-MS: R_t = 0,77; ES+: 558,15.

Ejemplo 91

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3-trifluorometilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3-trifluorometilfenol. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 592,17.

Ejemplo 92

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-ter-butil-2-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 4-ter-butil-2-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 594,22.

Ejemplo 93

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,4-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 592,12.

Ejemplo 94

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 4-bromo-3-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 616,12.

Ejemplo 95

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,4-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 552,18.

307

Ejemplo 96

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,5-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 592,10.

Ejemplo 97

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 552,20.

Ejemplo 98

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-dimetoxifenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 3,5-dimetoxifenol. LC-MS: R_t = 0,72; ES+: 584,19.

Ejemplo 99

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2-dicloro-4,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 586,17.

Ejemplo 100

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3,5-trimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 566,21.

Ejemplo 101

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de

biciclononeno U3 y 2,5-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 606,12.

Ejemplo 102

metilfenetilamida, formiato (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetil-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico,

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-acetil-5-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,73; ES+: 598,18.

Ejemplo 103

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,3,6-trifluorofenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 592,19.

Ejemplo 104

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,4-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,4-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 566,22.

Ejemplo 105

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-ter-butil-6-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-ter-butil-6-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 608,27.

Ejemplo 106

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(4-ter-butil-2-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 4-ter-butil-2-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 608,25.

Ejemplo 107

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,4-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3,4-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 606,12.

Ejemplo 108

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(4-bromo-3-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 4-bromo-3-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 630,11.

Ejemplo 109

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,4-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3,4-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 566,20.

Ejemplo 110

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3,5-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 606,13.

Ejemplo 111

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3,5-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 3,4-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 566,21.

Ejemplo 112

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2-cloro-4,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 600,18.

Ejemplo 113

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carb xílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U3 y 2,3,5-trimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 580,23.

Ejemplo 114

(rac.) ácido acético, (1R*, 5S*)-2-(7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]metilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2-oxoetil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AC y clorocarbonilmetil éster, ácido acético. LC-MS: R_t = 1,01; ES+: 664,14.

Ejemplo 115

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3-(2-cianoacetil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AC y ácido cianoacético. LC-MS: R_t = 1,02; ES+: 631,13.

Ejemplo 116

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(2-acetilaminoacetil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AC y ácido acetilaminoacético. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 663,14.

Ejemplo 117

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R, 5S)-3-((4S)-(2-acetilamino-4-metilpentanoil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, formiato y (rac.) ácido (1S, 5R)-3-((4S)-(2-acetilamino-4-metilpentanoil)-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, formiato

309

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AC y acetil leucina. LC-MS: R_t = 1,05; ES+: 719,19.

Ejemplo 118

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y [2-(2-clorofenil)etil]metilamina (Jaques B.; Wallace R. G., *Tetrahedron,* 1977, 33, 581). LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 606,08.

Ejemplo 119

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-hidroxibencil)metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y 2-metilaminometilfenol (Ross S. D., y Otros; *J. Org. Chem.,* 1966, 31, 133). LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 574,10.

Ejemplo 120

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 617,94.

Ejemplo 121

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [(3R*)3-(2-cloro-fenil)butil]metilamida, formiato y (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [(3S*)3-(2-clorofenil)butil]metilamida, formiato

312

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y (rac..)-metil(3-fenilbutil)amina (Meyers A. I., y otros; *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 877). LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 600,13.

Ejemplo 122

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(4-fenilbutil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y metil(4-fenilbutil)amina (Neale R. S., y Otros; *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3683). LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 600,20.

Ejemplo 123

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(3-fenoxipropil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y metil(3-fenoxipropil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 602,09.

Ejemplo 124

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(4-fenilpentil)amida, f rmiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y metil(5-fenilpentil)amina (Neale R. S., y Otros; *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3683). LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 614,12.

Ejemplo 125

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)metilamina (Dallacker y Otros; *Chem Ver.* 1971, 104, 2517. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 630,10.

Ejemplo 126

311

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cl rofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenoxi)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y [2-(4-metoxifenoxi)etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 618,03.

Ejemplo 127

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenoxi)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y [2-(4-clorofenoxi)etil]metilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 622,03.

Ejemplo 128

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(2-p-toliloxietil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y (2-p-toliloxietil)metilamina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 602,08.

Ejemplo 129

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, dietilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno T2 y dietilamina. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 510,06.

Ejemplo 130

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(2-piridin-2-iletil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de

314

biciclononeno T2 y etil(2-piridin-2-iletil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 602,08.

Ejemplo 131

(rac.) ácido (1S, 5R)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, Metilfenetilamida,

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BJ y 2,3,6-trifluorofenol. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 592,19. ee = 80%.

Ejemplo 132

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-((2R*)-2,3-dihidroxipropil)bencil]amida, trifluoroacetato y (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-((2S*)-2,3-dihidroxipropil)bencil]amida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AT. LC-MS: R_t = 3,99; ES+: 720,49.

Ejemplo 133

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AV. LC-MS: R_t = 3,94; ES+: 692,77.

Ejemplo 134

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y bencilciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 646,41.

Ejemplo 135

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-

3,9-diazabicicl_[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 668,44.

Ejemplo 136

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y (2-fluorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 664,46.

Ejemplo 137

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metil-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y (2-metilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 660,47.

Ejemplo 138

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi(etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y ciclopropil[2-(4-metoxifenoxi)etil]amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 706,44.

Ejemplo 139

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxi-etil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y ciclopropil[2-(3-metilfenoxi)etil]amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 690,47.

Ejemplo 140

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y ciclopropil[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 704,48.

Ejemplo 141

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y ciclopropilfenetilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 660,50.

Ejemplo 142

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 694,44.

Ejemplo 143

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y [2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91;

315

ES+: 696,47.

Ejemplo 144

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y [2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 678,53.

Ejemplo 145

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ4 y [2-(2.metilfenil)etil]ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 674,55.

Ejemplo 146

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida, formiato y (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AJ4 y α-(metilaminometil)bencil alcohol. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 650,49.

Ejemplo 147

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de

318

biciclononeno AJ4 y (3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 714,40.

Ejemplo 148

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a' partir de biciclononeno AJ4 y [2-(2.metilfenil)etil]ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 632,51.

Ejemplo 149

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AL2 purificación mediante FC. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 596,30.

Ejemplo 150

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-ox - pentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 710,42.

Ejemplo 151

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK2. LC-MS: R_t = 1,06; ES+: 798,34.

Ejemplo 152

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico,

3A

2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK4. LC-MS: R_t = 1,19; ES+: 788,25.

Ejemplo 153

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-fluorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK5. LC-MS: R_t = 1,28; ES+: 784,27.

Ejemplo 154

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK7. LC-MS: R_t = 1,21; ES+: 780,29.

Ejemplo 155

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK16. LC-MS: R_t = 1,21; ES+: 794,30.

Ejemplo 156

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK17. LC-MS: R_t = 1,16.

Ejemplo 157

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

320

318

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabicicl [3.3.1]-non-6-en-9-carb xílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster, clorhidrato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento L a partir de biciclononeno AK18. LC-MS: R_t = 1,22 ES+: 794,30.

Ejemplo 158

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxo-pentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 738,52.

Ejemplo 159

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 724,49.

Ejemplo 160

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato y (rac.) ácido 5-((1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL2 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 709,38.

Ejemplo 161

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-

321

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carb xílico, (2-cloro-bencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 709,38.

Ejemplo 162

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencil-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL3 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 675,49.

Ejemplo 163

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL4 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 697,40.

Ejemplo 164

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL5 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 693,43.

Ejemplo 165

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL6 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 743,41.

Ejemplo 166

320

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL7 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 689,47.

Ejemplo 167

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL8 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 735,47.

Ejemplo 168

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL9 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 735,47.

Ejemplo 169

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL10 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 719,46.

Ejemplo 170

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL11 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 733,49.

323

321

Ejemplo 171

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL12 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 689,48.

Ejemplo 172

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL13 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 723,43.

Ejemplo 173

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL14 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 725,45.

Ejemplo 174

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL15 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 707,44.

Ejemplo 175

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de

324

biciclononeno AL16 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 703,47.

Ejemplo 176

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL17 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 735,47.

Ejemplo 177

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL18 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 703,46.

Ejemplo 178

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropil amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL3 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 675,47.

Ejemplo 179

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL4 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 697,40.

Ejemplo 180

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-flurobencil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-flurobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL4 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 693,44.

Ejemplo 181

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil] fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL6 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 743,42.

Ejemplo 182

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil] fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL7 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 689,47.

Ejemplo 183

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-

[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil] fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-m-toliloxietil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL10 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 719,45.

Ejemplo 184

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil] fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL17 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 735,48.

Ejemplo 185

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-3-((1S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi) propil] fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL18 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 703,48.

Ejemplo 186

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*,

5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 726,40.

Ejemplo 187

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL3 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 629,45.

Ejemplo 188

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL4 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 714,38.

Ejemplo 189

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-[ciclopropil-(2-fluorobencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

326

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL5 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 710,42.

Ejemplo 190

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometil-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-[ciclopropil-(3-trifluorometil-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL6 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 760,39.

Ejemplo 191

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL7 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 706,44.

Ejemplo 192

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.)

329

ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fen xi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL8 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 752,43.

Ejemplo 193

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-{ciclopropil-[2-(3-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL9 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 752,44.

Ejemplo 194

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL10 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 736,45.

Ejemplo 195

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-{6-(ciclopropil[2-(3,4-dimetil-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-{6-(ciclopropil[2-(3,4-dimetil-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL11 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 750,47.

Ejemplo 196

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-(6-(ciclopropilfenetil-carbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-(6-(ciclopropilfenetil-carbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL12 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 706,43.

Ejemplo 197

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-(6-{[2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL13 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 740,40.

Ejemplo 198

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL14 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 742,42.

Ejemplo 199

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL15 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 724,43.

Ejemplo 200

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL16 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 720,45.

Ejemplo 201

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-

bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL17 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 752,42.

Ejemplo 202

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL18 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 720,43.

Ejemplo 203

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiat

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL3 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 604,53.

Ejemplo 204

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL4 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 626,48.

331

Ejempl 205

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-fluorobencil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL5 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 622,53.

Ejemplo 206

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL8 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 618,54.

Ejemplo 207

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL8 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 664,54.

Ejemplo 208

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(3-metoxi-fenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL9 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 664,53.

Ejemplo 209

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil[2-(3-metil-fenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de

334

biciclononeno AL10 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 648,53.

Ejemplo 210

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL12 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 618,54.

Ejemplo 211

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL17 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 664,55.

Ejemplo 212

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL18 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 632,54.

Ejemplo 213

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL3 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 676,54.

Ejemplo 214

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

biciclononeno AL4 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 698,46.

Ejemplo 215

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL5 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 694,51.

Ejemplo 216

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL6 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 744,51.

Ejemplo 217

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL7 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 690,54.

Ejemplo 218

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL8 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 736,54.

Ejemplo 219

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL9 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 736,55.

Ejemplo 220

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL10 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 720,53.

Ejemplo 221

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL11 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 734,57.

Ejemplo 222

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL12 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 690,52.

Ejemplo 223

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL13 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 724,49.

Ejemplo 224

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-

335

oxopentanoic , formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL14 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 726,51.

Ejemplo 225

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL15 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 708,50.

Ejemplo 226

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL8 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 704,54.

Ejemplo 227

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxifenoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL17 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 736,55.

Ejemplo 228

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL18 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 704,54.

Ejemplo 229

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-

338

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL3 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 690,55.

Ejemplo 230

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL4 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 712,49.

Ejemplo 231

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL5 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 708,51.

Ejemplo 232

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL6 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 758,51.

Ejemplo 233

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-

337

oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL7 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 704,54.

Ejemplo 234

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbam il}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL8 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 750,54.

Ejemplo 235

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL9 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 750,56.

Ejemplo 236

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL10 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 734,58.

Ejemplo 237

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

340

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL11 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 748,57.

Ejemplo 238

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL12 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 704,55.

Ejemplo 239

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL13 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 738,53.

Ejemplo 240

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbam il}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL14 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 740,54.

Ejemplo 241

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de

biciclononeno AL15 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 722,54.

Ejemplo 242

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL16 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 718,56.

Ejemplo 243

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL17 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 750,55.

Ejemplo 244

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL18 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 718,56.

Ejemplo 245

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL3 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 704,53.

Ejemplo 246

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL4 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 726,53.

Ejemplo 247

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL5 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 722,54.

Ejemplo 248

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL6 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 772,51.

Ejemplo 249

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL7 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 718,57.

Ejemplo 250

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

biciclononeno AL8 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 764,55.

Ejemplo 251

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL9 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 764,54.

Ejemplo 252

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL10 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 748,58.

Ejemplo 253

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL11 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 762,58.

Ejemplo 254

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL12 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 718,56.

Ejemplo 255

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL13 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 752,50.

Ejemplo 256

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL14 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 754,53.

Ejemplo 257

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL15 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 736,56.

Ejemplo 258

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL16 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 732,59.

Ejemplo 259

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-

(2,3,6-trifluorofen xi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL17 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 764,54.

Ejemplo 260

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL18 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 732,58.

Ejemplo 261

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etil-carbamoil+-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL4 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,85 ES+: 716,45.

Ejemplo 262

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL5 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,83 ES+: 712,44.

Ejemplo 263

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL6 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 762,42.

Ejemplo 264

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL7 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,85 ES+: 708,46.

Ejemplo 265

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-ox butirico formiat

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL14 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,85 ES+: 744,46.

Ejemplo 266

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL16 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 722,52.

Ejemplo 267

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL17 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,84 ES+: 754,50.

Ejemplo 268

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-7-

346

{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutirico formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL18 y anhídrido *meso*-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 722,49.

Ejemplo 269

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL38 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 700,52.

Ejemplo 270

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL40 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 688,54.

Ejemplo 271

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL37 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 762,42.

349

Ejemplo 272

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL37 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 776,43.

Ejemplo 273

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL37 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,82 ES+: 761,45.

Ejemplo 274

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL19 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,84 ES+: 648,50.

Ejemplo 275

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL19 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,85 ES+: 740,42.

Ejemplo 276

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-

oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL19 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 734,52.

Ejemplo 277

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-diemtil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL19 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,86 ES+: 748,52.

Ejemplo 278

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL19 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,81 ES+: 719,52.

Ejemplo 279

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL22 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 740,38.

Ejemplo 280

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL23 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 736,41.

Ejemplo 281

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL24 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 736,38.

Ejemplo 282

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL25 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 732,45

Ejemplo 283

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL26 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 778,41.

Ejemplo 284

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL27 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91 ES+: 762,42.

Ejemplo 285

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

biciclononeno AL28 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 776,45.

Ejemplo 286

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL29 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 732,44.

Ejemplo 287

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL30 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 766,35.

Ejemplo 288

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL31 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 768,35.

Ejemplo 289

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-flurofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL32 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 750,40.

Ejemplo 290

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL33 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 746,43.

Ejemplo 291

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL35 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88 ES+: 778,40.

Ejemplo 292

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL36 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90 ES+: 746,43.

Ejemplo 293

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL22 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 754,37.

Ejemplo 294

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL23 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 750,39.

Ejemplo 295

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-triflurobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL24 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,96 ES+: 801,40.

Ejemplo 296

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL25 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 746,43.

Ejemplo 297

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-n n-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL26 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 793,40.

Ejemplo 298

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL27 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 776,41.

Ejemplo 299

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-

{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL28 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,97 ES+: 791,40.

Ejemplo 300

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL29 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 746,43.

Ejemplo 301

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL30 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 780,38.

Ejemplo 302

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL31 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 782,40.

Ejemplo 303

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-

5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL32 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 764,41.

Ejemplo 304

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL33 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 760,43.

Ejemplo 305

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL35 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 793,40.

Ejemplo 306

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL36 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 7670,42.

Ejemplo 307

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL22 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 768,36.

Ejemplo 308

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL23 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 764,39.

Ejemplo 309

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL24 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 815,40.

Ejemplo 310

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL25 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 760,43.

Ejemplo 311

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

biciclononeno AL26 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: >805.

Ejemplo 312

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL27 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 790,47.

Ejemplo 313

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-diemtilfenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL28 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,95 ES+: 805,4.

Ejemplo 314

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL29 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: 760,43.

Ejemplo 315

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL30 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 794,41.

Ejemplo 316

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2,2-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL31 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 796,44.

Ejemplo 317

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL32 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93 ES+: 778,42.

Ejemplo 318

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL33 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 774,46.

Ejemplo 319

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetioxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL35 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92 ES+: >805.

Ejemplo 320

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-

metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL36 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94 ES+: 774,44.

Ejemplo 321

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL22 y anhídrido 2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 758,33.

Ejemplo 322

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL23 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,85 ES+: 754,37.

Ejemplo 323

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.)

ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL24 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,89 ES+: 805,4.

Ejemplo 324

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL25 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,87 ES+: 750,39.

Ejemplo 325

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL26 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 796,42.

Ejemplo 326

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL27 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 780,38.

Ejemplo 327

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiat y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL28 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 794,44.

Ejemplo 328

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL29 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 750,36.

Ejemplo 329

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-

flu_rofen_xi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]cicl_propilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL30 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 784,34.

Ejemplo 330

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL32 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 768,34.

Ejemplo 331

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL33 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 764,41.

Ejemplo 332

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL35 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 797,38.

Ejemplo 333

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]-fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL36 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 764,38.

Ejemplo 334

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL22 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 739,49.

Ejemplo 335

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-

(2-fluor_bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL23 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 735,50.

Ejemplo 336

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL25 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 731,55.

Ejemplo 337

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL26 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 772,52.

Ejemplo 338

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL28 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 775,55.

Ejemplo 339

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL30 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 765,46.

Ejemplo 340

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-

carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL31 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 767,48.

Ejemplo 341

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL32 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 749,52.

Ejemplo 342

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL33 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 745,54.

Ejemplo 343

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL35 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 777,53.

Ejemplo 344

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL36 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 745,54.

Ejemplo 345

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL22 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 756,44.

Ejemplo 346

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL24 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 803,40.

Ejemplo 347

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL24 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 803,40.

Ejemplo 348

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL25 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 748,52.

Ejemplo 349

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL26 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 794,40.

Ejemplo 350

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL27 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t =

0,89; ES+: 778,52.

Ejemplo 351

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-(2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL28 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 792,42.

Ejemplo 352

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL29 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 748,50.

Ejemplo 353

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de

biciclononeno AL30 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 782,49.

Ejemplo 354

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL31 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 784,53.

Ejemplo 355

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL32 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 766,47.

Ejemplo 356

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL33 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 762,55.

Ejemplo 357

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL35 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 794,38.

Ejemplo 358

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácid (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL36 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 762,55.

Ejemplo 359

Mezcla 1:1 de ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)-bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)-bencil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL19 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 736,54.

Ejemplo 360

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL38 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 612,52.

Ejemplo 361

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL40 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 600,50.

Ejemplo 362

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-fluorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL41 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 596,53.

Ejemplo 363

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-trifluorometilbencil) ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL42 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 646,54.

Ejemplo 364

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-metilbencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL43 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 592,56.

Ejemplo 365

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi) etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL44 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 638,58.

Ejemplo 366

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL38 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 684,54.

Ejemplo 367

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL39 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 650,57.

372

Ejempl_ 368

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL40 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 672,55.

Ejemplo 369

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-fluorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL41 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 668,57.

Ejemplo 370

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(3-trifluorometilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL42 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 718,52.

Ejemplo 371

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL43 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 664,59.

Ejemplo 372

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

375

biciclononeno AL44 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 710,56.

Ejemplo 373

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL45 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 710,54.

Ejemplo 374

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL46 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 694,57.

Ejemplo 375

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL40 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 686,54.

Ejemplo 376

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL41 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 682,57.

Ejemplo 377

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-

(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL43 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 678,61.

Ejemplo 378

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL38 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 712,51.

Ejemplo 379

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL39 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 678,60.

Ejemplo 380

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL40 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 700,52.

Ejemplo 381

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-

dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL41 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 696,57.

Ejemplo 382

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL43 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 692,60.

Ejemplo 383

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL43 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 682,57.

Ejemplo 384

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL39 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 649,59.

Ejemplo 385

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-

trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL40 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 671,56.

Ejemplo 386

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL41 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 667,6.

Ejemplo 387

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK22. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 628,36.

Ejemplo 388

ácido 7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK35. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 666,43.

Ejemplo 389

ácido 7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK25. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 618,41.

Ejemplo 390

ácido 7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de

biciclononeno AK26. LC-MS: R_t = 0,845; ES+: 664,43.

Ejemplo 391

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato, y ácido (1S, 5R)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL35 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 777,50.

Ejemplo 392

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL20 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 752,43.

Ejemplo 393

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL20 y monometil éster, ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 766,42.

Ejemplo 394

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL20 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+:

780,46.

Ejemplo 395

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac..)-(3S*)-4-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL20 y anhídrido *meso*-dihidrosuccínico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 770,37.

Ejemplo 396

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL20 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 751,44.

Ejemplo 397

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL21 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 718,46.

Ejemplo 398

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL21 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93;

ES+: 732,49.

Ejemplo 399

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (2R*, 3S*)-4-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato y (rac.) ácido (2S*, 3R*)-4-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL21 y anhídrido (S,R)-2,3-dihidroxisuccínico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 736,43.

Ejemplo 400

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL21 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 717,46.

Ejemplo 401

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL34 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 722,46.

Ejemplo 402

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato y (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL34 y monometil éster, cloruro ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 736,46.

Ejemplo 403

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL34 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 750,47.

Ejemplo 404

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida, formiato, y (rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL34 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 721,46.

Ejemplo 405

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3il}-3-hidroxi-5-oxopentan ico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-{(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL20 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 768,40.

Ejemplo 406

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL21 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 734,47.

Ejemplo 407

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento E a partir de biciclononeno AK65. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 620,45.

Ejemplo 408

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento E a partir de biciclononeno AK70. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 7632,32.

382

Ejemplo 409

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento E a partir de biciclononeno AK71. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 600,29.

Ejemplo 410

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos A y E a partir de biciclononeno AL73 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 664,33.

Ejemplo 411

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos A y E a partir de biciclononeno AL85 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 690,36.

Ejemplo 412

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL73 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 736,31.

Ejemplo 413

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de

385

biciclononeno AL74 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 702,33.

Ejemplo 414

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL76 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 720,33.

Ejemplo 415

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL77 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 720,27.

Ejemplo 416

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi))etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL78 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 716,34.

Ejemplo 417

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL80 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 760,37.

Ejemplo 418

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL81 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 750,31.

Ejemplo 419

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil[2-(2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL83 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 734,34.

Ejemplo 420

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi))etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL84 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 730,37.

Ejemplo 421

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL85 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 762,31.

Ejemplo 422

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL86 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 730,37.

Ejemplo 423

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetill-5-

_x_pentanoico, f_rmiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL76 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 748,35.

Ejemplo 424

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetili-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL81 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 778,33.

Ejemplo 425

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetili-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL82 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 780,36.

Ejemplo 426

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetili-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL84 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 7758,39.

Ejemplo 427

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetili-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL85 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 790,39.

Ejemplo 428

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos K y E a partir de biciclononeno AL86 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 758,38.

Ejemplo 429

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencil-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL74 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 735,34.

Ejemplo 430

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL75 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 723,32.

Ejemplo 431

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL76 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 719,33.

Ejemplo 432

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL79 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 761,34.

Ejemplo 433

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL81 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 749,32.

Ejemplo 434

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL85 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 761,35.

Ejemplo 435

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]fenil}-3-(4-carbamoil-butiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos G y E a partir de biciclononeno AL87 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 745,40.

Ejemplo 436

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK57. Se obtuvo como producto lateral después de la purificación

mediante HPLC. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 622,25.

Ejemplo 437

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK68. Se obtuvo como producto lateral después de la purificación mediante HPLC. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 628,31.

Ejemplo 438

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3-formil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK70. Se obtuvo como producto lateral después de la purificación mediante HPLC. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 660,30.

Ejemplo 439

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL56 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 648,37.

Ejemplo 440

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL57 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 636,37.

Ejemplo 441

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-

3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL58 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 632,41.

Ejemplo 442

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL60 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 628,43.

Ejemplo 443

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL70 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 674,44.

Ejemplo 444

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL71 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 642,44.

Ejemplo 445

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL56 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 720,36.

Ejemplo 446

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL57 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 708,35.

Ejemplo 447

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL58 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 704,37.

Ejemplo 448

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL59 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 745,38.

Ejemplo 449

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL60 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 700,41.

Ejemplo 450

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL61 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 746,42.

Ejemplo 451

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL62 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 746,41.

Ejemplo 452

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL631 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 730,44.

Ejemplo 453

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL64 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 700,41.

Ejemplo 454

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[-2-(2-clorofenil)etil]ciclopropil-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL65 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 734,39.

Ejemplo 455

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}- 3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de

biciclononeno AL66 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 736,41.

Ejemplo 456

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL67 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 718,40.

Ejemplo 457

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL68 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 714,43.

Ejemplo 458

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL70 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 746,41.

Ejemplo 459

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL71 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 714,41.

Ejemplo 460

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL56 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 734,37.

Ejemplo 461

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)acetilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL57 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 722,37.

Ejemplo 462

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-[2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL58 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 718,40.

Ejemplo 463

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-[3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL59 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 768,38.

Ejemplo 464

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-[2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de

biciclononeno AL60 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 714,43.

Ejemplo 465

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL64 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 714,41.

Ejemplo 466

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL65 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 748,39.

Ejemplo 467

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL66 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 750,40.

Ejemplo 468

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL67 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t =

0,93; ES+: 732,44.

Ejemplo 469

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL68 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 728,45.

Ejemplo 470

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL70 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 760,40.

Ejemplo 471

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL71 y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 728,43.

Ejemplo 472

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL56 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 748,40.

Ejemplo 473

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL57 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 736,42.

Ejemplo 474

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL58 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 732,45.

Ejemplo 475

(rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL60 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 728,48.

Ejemplo 476

(rac.) ácido 5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL64 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 728,49.

Ejemplo 477

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL65 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 762,42.

EjemPlo 478

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL66 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 764,44.

Ejemplo 479

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-fluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL67 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 746,48.

Ejemplo 480

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL68 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 742,51.

Ejemplo 481

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-

[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL70 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 774,45.

Ejemplo 482

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL71 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 742,51.

Ejemplo 483

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL56 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 719,43.

Ejemplo 484

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL57 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 707,39.

Ejemplo 485

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de

biciclononeno AL58 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 703,43.

Ejemplo 486

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL59 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 753,44.

Ejemplo 487

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL60 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 699,47.

Ejemplo 488

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL61 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 745,46.

Ejemplo 489

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL64 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 699,44.

Ejemplo 490

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL61 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 733,42.

Ejemplo 491

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL66 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 735,43.

Ejemplo 492

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL67 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 717,43.

Ejemplo 493

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL68 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 713,46.

Ejemplo 494

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL70 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 745,45.

Ejemplo 495

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico,

401

ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL71 y ácido 4-carbamoilbutírico,. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 713,46.

Ejemplo 496

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2- clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-diemtilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL56 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 736,43,

Ejemplo 497

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etil-carbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-diemtilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL57 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 724,40.

Ejemplo 498

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

404

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL58 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 720,43,

Ejemplo 499

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL59 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 770,40.

Ejemplo 500

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL61 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 762,46.

Ejemplo 501

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-3-hidroxi-5-

oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL64 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 716,46.

Ejemplo 502

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofeniletil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{[2-(2-clorofeniletil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL65 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 750,41.

Ejemplo 503

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL67 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 752,45.

Ejemplo 504

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-

{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]-carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL66 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,878; ES+: 734,47.

Ejemplo 505

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno BC y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 726,32.

Ejemplo 506

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno BC y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 738,37.

Ejemplo 507

(rac.) ácido 4-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-4-oxobutírico

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno BC y anhídrido succínico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 696,32.

Ejemplo 508

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-dicarboxílico, 6-[(2-clorobenicl)ciclopropil-

amida]-9-dimetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y cloruro de dimetilcarbamoil. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 667,38.

Ejemplo 509

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y metil cloroformiato. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 654,34.

Ejemplo 510

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carboxílico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y etil cloroformiato. LC-MS: R_t = 0,98; ES+: 668,37.

Ejemplo 511

(rac.) ácido 3-[(1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carbonil)amino]propiónico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y etil 4-isocianatopropionato. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 739,36.

Ejemplo 512

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, y (rac.) ácido (3S*)-5-[(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-o-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de

biciclononeno AL68 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 730,49.

Ejemplo 513

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL70 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 762,47.

Ejemplo 514

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (3R*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido (3S*)-5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-3-hidroxi-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K, E y L a partir de biciclononeno AL71 y anhídrido 3-(ter-butildimetilsililoxi)glutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 730,49.

Ejemplo 515

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato y ácido (1S, 5R)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL56 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 791,37.

Ejemplo 516

Mezcla 1:1 de ácido (1R, 5S)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato y ácido (1S, 5R)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenoxi)etoxi]fenil}-3-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, E y L a partir de biciclononeno AL60 y BOC-L-hidroxiprolina. LC-MS: R_t = 0,81; ES+: 699,45.

Ejemplo 517

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL47 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 592,52.

Ejemplo 518

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL48 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 626,51.

Ejemplo 519

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL49 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 628,54.

Ejemplo 520

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibenicl)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL53 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 638,54.

Ejemplo 521

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL54 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 606,54.

Ejemplo 522

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxi-etil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL55 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 622,55.

Ejemplo 523

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL72 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 658,47.

Ejemplo 524

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL47 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 664,56.

409

Ejemplo 525

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL48 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 698,45.

Ejemplo 526

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL49 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 700,50.

Ejemplo 527

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL50 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 682,54.

Ejemplo 528

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL51 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 678,55.

Ejemplo 529

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato y (rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-

412

oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL52 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 654,50.

Ejemplo 530

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL53 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,879; ES+: 710,50.

Ejemplo 531

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL54 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 678,56.

Ejemplo 532

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL55 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 694,53.

Ejemplo 533

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL72 y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 730,46.

Ejemplo 534

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-

411

trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL47 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 692,55.

Ejemplo 535

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL48 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 726,48.

Ejemplo 536

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL49 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 728,51.

Ejemplo 537

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-{ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL50 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 710,51.

Ejemplo 538

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-o-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-

414

412

oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL51 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 706,54.

Ejemplo 539

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL53 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 738,55.

Ejemplo 540

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL54 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 706,53.

Ejemplo 541

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL72 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 758,46.

Ejemplo 542

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida, formiato

415

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL47 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 663,55.

Ejemplo 543

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL48 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 697,49.

Ejemplo 544

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-difluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL49 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 699,49.

Ejemplo 545

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL50 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 681,54.

Ejemplo 546

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL53 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 709,50.

Ejemplo 547

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico,

414

ciclopropil-(2-p-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL54 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 677,57.

Ejemplo 548

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL55 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 693,53.

Ejemplo 549

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL72 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,82; ES+: 729,48.

Ejemplo 550

(rac.) ácido acético (1R*, 5S*)-2-(2-{[(3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-ccarbonil)ciclopropilamino]metil}fenil)etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 664,55.

Ejemplo 551

(rac.) ácido acético (1R*, 5S*)-2-(2-{[(3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carbonil)ciclopropilamino]metil}fenil)etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL72 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 700,44.

Ejemplo 552

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-

417

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-fluorofenil)-etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK50. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 568,50.

Ejemplo 553

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK53. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 596,33.

Ejemplo 554

(rac.) ácido acético (1R*, 5S*)-2-(2-{[(3-acetil-7-{4-[2-(4-bromofenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carbonil)ciclopropil-amino]metil}fenil)etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL87 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 716,35.

Ejemplo 555

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((2R*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiat y (rac.) ácido 5-{(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[((2S*)-2-hidroxi-2-feniletil)metilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL69 y anhídrido 2,2-dimetilglutárico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 718,47.

Ejemplo 556

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-

clorobencil)ciclopropilamida formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL20 y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 3,63; ES+: 620,28.

Ejemplo 557

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK3. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 562,38.

Ejemplo 558

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK4. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 584,35.

Ejemplo 559

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK5. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 580,38.

Ejemplo 560

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amida

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK6. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 630,43.

Ejemplo 561

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK7. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 576,42.

Ejemplo 562

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK8. LC-MS: R_t = 0,83; ES+: 622,45.

Ejemplo 563

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK13. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 610,39.

Ejemplo 564

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-[2-(2,3-dilfuorofenil)etil]amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK14. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 612,44.

Ejemplo 565

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-o-toliletil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK16. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 590,42.

Ejemplo 566

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-p-toliletil)amida,

formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AK18. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 590,42.

Ejemplo 567

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2,5-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 614,40.

Ejemplo 568

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2,3-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 654,32.

Ejemplo 569

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2-cloro-5-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 636,36.

Ejemplo 570

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-cianopiridin.-2-iloxi)(propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2-hidroxinicotinonitrilo. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 610,42.

Ejemplo 571

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dimetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y cloruro de dimetilcarbamoil. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 667,42.

Ejemplo 572

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dietilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y cloruro de dietilcarbamoil. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 695,44.

Ejemplo 573

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-carboxílico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y metil cloroformiato. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 654,37.

Ejemplo 574

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-carboxílico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y etil cloroformiato. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 668,40.

Ejemplo 575

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-metanosulfonil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y cloruro de metilsulfonilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 674,37.

Ejemplo 576

420

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-etanosulfonil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y cloruro de etilsulfonilo. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 688,36.

Ejemplo 577

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y monoetiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 738,41.

Ejemplo 578

(rac.) ácido 4-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-4-oxobutírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido succínico. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 696,36.

Ejemplo 579

(rac.) ácido 3-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-carbonil)amino]propiónico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno AL2 y etil 4-isocianatopropianato. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 739,41.

Ejemplo 580

(rac.) ácido 4-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-carbonil)amino]butírico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de

423

biciclononeno AL2 y etil 4-isocianatobutirato. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 753,39.

Ejemplo 581

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido succinámico. LC-MS: R_t = 0,85; ES+: 695,38.

Ejemplo 582

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido glicólico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 654,36.

Ejemplo 583

ácido (1S, 5R)-3-((3R)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido (3R)-3-hidroxibutírico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 682,40.

Ejemplo 584

Mezcla 1:1 de (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-((1R*, 2S*)-2-hidroxiciclopentano-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato y (rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-((1S*, 2R*)-2-hidroxiciclopentano-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido cis-2-hidroxi-1-ciclopentano. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 708,39.

Ejemplo 585

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y cloruro de acetilo. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 638,34.

Ejemplo 586

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno BC y anhídrido glutárico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 710,33.

Ejemplo 587

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, metil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 724,33.

Ejemplo 588

(rac.) ácido 5-((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, etil éster, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y monometiléster cloruro del ácido glutárico. LC-MS: R_t = 0,97; ES+: 738,38.

Ejemplo 589

(rac.) ácido 5-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carbonil)-

amino]butíric , etil éster

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y etil 4-isocianatobutirato. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 753,37.

Ejemplo 590

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-formil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AK2. Se obtuvo como producto lateral después de la purificación mediante HPLC. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 624,36.

Ejemplo 591

(rac.) ácido 3-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos M y E del Ejemplo 579, luego el procedimiento típico E. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 711,31.

Ejemplo 592

(rac.) ácido 3-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, M y E a partir de biciclononeno BC y etil 4-isocianatopropionato. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 711,33.

Ejemplo 593

(rac.) ácido 4-[((1R*, 5S*)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-9-carbonil)-amino]butírico, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos M y E del Ejemplo 580. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 725,35.

Ejemplo 594

424

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,3,6-trifluorofenol. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 624,37.

Ejemplo 595

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,3-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 598,42.

Ejemplo 596

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 598,43.

Ejemplo 597

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno BB2 y 2-cloro-4,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 632,39.

Ejemplo 598

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,4-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 640,32.

Ejemplo 599

427

425

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,3-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 640,34.

Ejemplo 600

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,6-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 606,39.

Ejemplo 601

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,5-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 606,40.

Ejemplo 602

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 3,5-diclorofenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 638,32.

Ejemplo 603

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2-cloro-5-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 618,40.

428

Ejemplo 604

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2-cloro-5-fluorofenol. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 622,33.

Ejemplo 605

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-triclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB2 y 2,5,6-triclorofenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 674,27.

Ejemplo 606

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-triclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno BB2 y ácido 4-carbamoilbutírico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 709,39.

Ejemplo 607

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno BC y ácido succinámico. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 695,36.

Ejemplo 608

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de

biciclononeno BC y ácido glicólico. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 654,37.

Ejemplo 609

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-((3S)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno BC y ácido (3R)-3-hidroxibutírico. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 682,41.

Ejemplo 610

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-metanosulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y cloruro de metilsulfonilo. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 674,38.

Ejemplo 611

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-9-etanosulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos A y E a partir de biciclononeno BC y cloruro de etilsulfonilo. LC-MS: R_t = 0,97; ES+: 688,37.

Ejemplo 612

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 652,31.

Ejemplo 613

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxi-

428

bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 634,34.

Ejemplo 614

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-metoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(32-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 634,32.

Ejemplo 615

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3,4-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 664,34.

Ejemplo 616

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 706,20.

Ejemplo 617

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-ciclopropilamida, formiato

431

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 682,28.

Ejemplo 618

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(5-fluoro-2-metoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-metoxi-5-fluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 652,32.

Ejemplo 619

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-6-fluorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-cloro-6-fluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 656,30.

Ejemplo 620

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-bromobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 684,23.

Ejemplo 621

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,6-difluorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de

biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2,6-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 640,29.

Ejemplo 622

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 632,35.

Ejemplo 623

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-fluoro-2-metilbencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-metil-3-fluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 636,31.

Ejemplo 624

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3,5-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 672,23.

Ejemplo 625

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3,6-difluorobencil) ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2-cloro-3,6-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90;

ES+: 674,25.

Ejemplo 626

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 672,25.

Ejemplo 627

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3-trifluorometoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 628,88.

Ejemplo 628

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 618,36.

Ejemplo 629

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-difluorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(2,3-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 640,29.

Ejemplo 630

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(3-clorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 638,27.

Ejemplo 631

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(4-fluorobencil)-amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y ciclopropil(4-fluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 622,34.

Ejemplo 632

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ1 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. El compuesto del título se purificó mediante FC. LC-MS: R_t = 4,17; ES+: 666,07.

Ejemplo 633

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 617,94.

Ejemplo 634

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenoxi)etil]-metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amina. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 618,03.

Ejemplo 635

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metil-(3-trifluorometil-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 626,06.

Ejemplo 636

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetilfenoxi)-etil]metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y ciclopropil-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 616,13.

Ejemplo 637

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3,5-dimetoxibencil)metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,84; ES+: 618,11.

Ejemplo 638

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida,

trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ2 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 1,00; ES+: 638,14.

Ejemplo 639

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno AJ3 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,99; ES+: 638,14.

Ejemplo 640

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxo-pentanoico, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos K y E a partir de biciclononeno AL1 y 3,3-dimetildihidropiran-2,6-diona. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 710,13.

Ejemplo 641

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)isopropilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y (2-clorobencil)isopropilamina. LC-MS: R_t = 1,03; ES+: 620,20.

Ejemplo 642

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-triclorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, trifluoroacetato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U2 y 2,3,6-triclorofenol. LC-MS: R_t = 1,00; ES+: 625,99.

Ejemplo 643

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno T2 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 606,07.

Ejemplo 644

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U4 y 3,4-triclorofenol. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 608,01.

Ejemplo 645

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno U4 y 2-cloro-4,5-dimetilfenol. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 602,07.

Ejemplo 646

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)metilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno T2 y (2-clorobencil)metilamina. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 591,99.

Ejemplo 647

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-metil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Una mezcla de biciclononeno AL2 (1 eq.), DIPEA (3 eq.) y yoduro de metilo (10 eq.) en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató de acuerdo con el procedimiento típico E. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 610,32.

Ejemplo 648

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-etil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Una mezcla de biciclononeno AL2 (1 eq.), DIPEA (3 eq.) y yoduro de etilo (10 eq.) en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató de acuerdo con el procedimiento típico E. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 624,33.

Ejemplo 649

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(2-aminoacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, L y E a partir de biciclononeno AL2 y Boc-glicina. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 653,32.

Ejemplo 650

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(3-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, L y E a partir de biciclononeno AL2 y Boc-β-alanina. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 667,32.

Ejemplo 651

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(5-morfolin-4-il-5-oxopentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico H, a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido glutárico, luego de acuerdo con el procedimiento típico K y E a partir de morfolina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 779,31.

Ejemplo 652

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(2-tetrazol-1-ilacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-

437

trifluorofen xi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G y E a partir de biciclononeno AL2 y ácido (5H-tetrazol-5-il)acético. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 706,23.

Ejemplo 653

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-(5-oxo-5-piperazin-1-ilpentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico H, a partir de biciclononeno AL2 y anhídrido glutárico, luego de acuerdo con el procedimiento típico K, L y E a partir de Boc-piperazina. LC-MS: R_t = 0,78; ES+: 778,37.

Ejemplo 654

Mezcla 1:1 de (1R, 5S)-3-((2S)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato y (1S, 5R)-3-((2S)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, L y E a partir de biciclononeno AL2 y Boc-serina. LC-MS: R_t = 0,79; ES+: 683,34.

Ejemplo 655

Mezcla 1:1 de (1R, 5S)-3-((2S)-2-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato y (1S, 5R)-3-((2S)-2-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos G, L y E a partir de biciclononeno AL2 y Boc-alanina. LC-MS: R_t = 0,80; ES+: 667,32.

440

Ejemplo 656

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (2,3-diclorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 702,09.

Ejemplo 657

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 662,27.

Ejemplo 658

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometil-bencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 736,08.

Ejemplo 659

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 682,20.

Ejemplo 660

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 668,20.

Ejemplo 661

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 656,20.

Ejemplo 662

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3;9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo-[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)cilcopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 712,15.

Ejemplo 663

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 694,20.

Ejemplo 664

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-

metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 664,25.

Ejemplo 665

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 672,22.

Ejemplo 666

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 706,09.

Ejemplo 667

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y (3-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 668,21.

Ejemplo 668

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

441

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 648,23.

Ejemplo 669

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 682,20.

Ejemplo 670

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 684,20.

Ejemplo 671

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2-cloro-3,6-difluorofenol. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 654,28.

Ejemplo 672

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilarnida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t =

444

0,96; ES+: 716,18.

Ejemplo 673

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 694,23.

Ejemplo 674

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 718,13.

Ejemplo 675

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,97; ES+: 758,08.

Ejemplo 676

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 724,02.

Ejemplo 677

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 648,25.

Ejemplo 678

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 684,12.

Ejemplo 679

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil.(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 642,31.

Ejemplo 680

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil) amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 718,05.

Ejemplo 681

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 694,15.

Ejemplo 682

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 690,06.

Ejemplo 683

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 632,31.

Ejemplo 684

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 690,07.

Ejemplo 685

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clor -3-triflu rometilbencil) ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 752,06.

Ejemplo 686

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 733,99.

Ejemplo 687

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetil-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 678,22.

Ejemplo 688

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil) ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 724,13.

Ejemplo 689

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)-

ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y (3-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 648,26.

Ejemplo 690

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 678,12.

Ejemplo 691

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 684,11.

Ejemplo 692

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 670,17.

Ejemplo 693

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+:

447

644,32.

Ejemplo 694

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil(2-bromobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 728,04.

Ejemplo 695

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 628,30.

Ejemplo 696

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 686,14.

Ejemplo 697

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 662,29.

450

Ejemplo 698

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 680,15.

Ejemplo 699

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 638,22.

Ejemplo 700

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 716,14.

Ejemplo 701

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (2-bromobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 700,07.

Ejemplo 702

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfen xi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 694,17.

Ejemplo 703

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 656,19.

Ejemplo 704

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y (2-cloro-3-trifluorometilbencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 702,17.

Ejemplo 705

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 628,32.

Ejemplo 706

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 642,19.

Ejemplo 707

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 652,26.

Ejemplo 708

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y ciclopropil-(2-clorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 634,22.

Ejemplo 709

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 708,14.

Ejemplo 710

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de

biciclononeno BN10 y ciclopropil-(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,87; ES+: 634,27.

Ejemplo 711

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (3-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 690,09.

Ejemplo 712

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN4 y ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 670,22.

Ejemplo 713

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,93; ES+: 702,40.

Ejemplo 714

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+:

716,10.

Ejemplo 715

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-cloro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 684,19.

Ejemplo 716

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y (3-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 682,16.

Ejemplo 717

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxi-bencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,97; ES+: 758,08.

Ejemplo 718

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 626,25.

Ejemplo 719

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 660,29.

Ejemplo 720

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y ciclopropil-(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 670,22.

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 668,25.

Ejemplo 722

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 650,23.

Ejemplo 723

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 680,22.

Ejemplo 724

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(3-clorobencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 638,22.

Ejemplo 725

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y (2-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 684,12.

Ejemplo 726

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN3 y ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 674,31.

Ejemplo 727

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de

biciclononeno BN3 y ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,95; ES+: 698,22.

Ejemplo 728

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89; ES+: 618,28.

Ejemplo 729

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN10 y ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 664,27.

Ejemplo 730

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y ciclopropil-(3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 634,21.

Ejemplo 731

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,89;

456

ES+: 696,14.

Ejemplo 732

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,90; ES+: 672,14.

Ejemplo 733

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 700,12.

Ejemplo 734

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN5 y (3-clorobencil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 656,19.

Ejemplo 735

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,92; ES+: 678,20.

Ejemplo 736

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

459

457

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílic , ciclopropil-(3-metoxibencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN2 y ciclopropil-(3-metoxibencil)amina. LC-MS: R_t = 0,88; ES+: 678,20.

Ejemplo 737

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y (2-clorobencil)etilamina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 622,26.

Ejemplo 738

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN7 y (3-metilbencil)amina. LC-MS: R_t = 0,91; ES+: 614,32.

Ejemplo 739

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos H y E a partir de biciclononeno BN9 y (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamina. LC-MS: R_t = 0,94; ES+: 734,06.

Ejemplo 740

(rac.) ácido (1R, 5S)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida

A partir del ejemplo 149, separado mediante HPLC de preparac.ión quiral.

Ejemplo 741

(rac.) ácido (1R, 5S)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-

460

458

diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida

A partir del ejemplo 149, separado mediante HPLC de preparac.ión quiral.

Ejemplo 742

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida, formiato

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos típicos F y E a partir de biciclononeno BB1 y 2,6-dicloro-4-metilfenol. LC-MS: R_t = 0,96; ES+: 666,35.

Ejemplo 743

(rac.) ácido (1R*, 5S*)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento típico E a partir de biciclononeno AL20. LC-MS: R_t = 0,86; ES+: 640,21.

El siguiente ensayo se llevó a cabo para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula general I y sus sales.

Inhibición de la renina recombinante humana por los compuestos de la invención.

El ensayo in vitro enzimático se llevó a cabo en placas de polipropileno de 384 pocillos (Nunc.). El buffer de ensayo consistió en PBS 10 mM (Gibco BRL) que incluye EDTA 1 mM y 0,1% de BSA. Los incubados estaban compuestos de 50 µl por pocillo de una mezcla enzimática y 2,5 µl de inhibidores de renina en DMSO. La mezcla enzimática se premezcló a 4°C y consta de los siguientes componentes:

. renina recombinante humana (0,16 ng/ml), angiotensina humana sintética (1.14) (0,5 µM)

. sulfato de hidroxiquinolina (1 mM)

Las mezclas luego se incubaron a 37°C durante 3 horas.

Para determinar la actividad enzimática y su inhibición, el Ang I acumulado

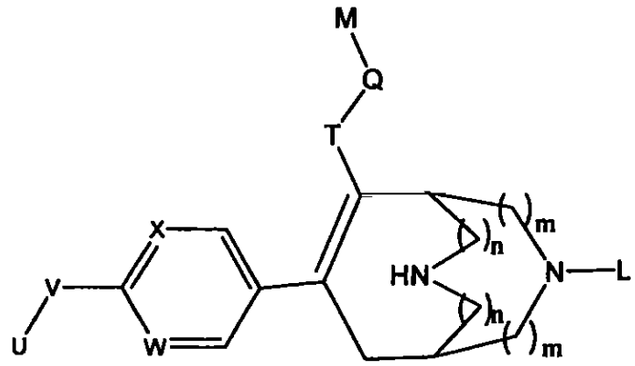
se detectó mediante un inmunoensayo enzimático (EIA) en placas de 384 pocillos (Nunc). 5 µl de los incubados o estándares se transfirieron a placas inmuno que se recubrieron previamente con un complejo covalente de Ang I y albúmina de suero bovino (Ang I – BSA). Se agregaron 75 µl de anticuerpos Ang I en el buffer de ensayo anterior que incluye 0,01% de Tween 20 y se realizó una incubación primaria a 4°C. Las placas se lavaron 3 veces con PBS que incluye 0,01% de Tween 20, y luego se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con un anticuerpo acoplado de anticonejo-peroxidasa (WA 934, Amersham). Después de lavar las placas 3 veces, se agregó *sustrato de peroxidasa* ABTS (2.2'-azino-di-(3-etil-benztiazolinsulfonato), y las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de frenar la reacción con 0,1 M de ácido cítrico, pH 4,3, se evaluó la placa en un lector de microplaca a 405 nm. Se calculó el porcentaje de inhibición de cada punto de concentraciión y se determinó que la concentración de inhibición de renina inhibía la actividad enzimática en un 50% (IC_{50}). Los valores IC_{50} de todos los compuestos ensayados están por debajo de 100 nM. Sin embargo, los compuestos seleccionados exhiben una biodisponibilidad muy buena y son metabólicamente más estables que los compuestos de la técnica anterior.

460

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Compuestos de fórmula general I



Fórmula general I

en la cual

X y W representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

V representa $-(CH_2)r$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_s-A-$; $-(CH_2)_2-A(CH_2)_u-$; $-A-(CH_2)_v-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$; o $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$;

A y B representan independientemente -O-; -S-; -SO-; $-SO_2-$;

U representa arilo; heteroarilo;

T representa $-CONR^1-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$; o -COO-;

Q representa alquileno inferior; alquenileno inferior;

M representa hidrógeno; cicloalquilo; arilo; heterociclilo; heteroarilo;

L representa $-R^3$; $-COR^3$; $-COOR^3$; $-CONR^2R^3$; $-SO_2R^3$; $-SO_2NR^2R^3$; $-COCH(Arilo)_2$;

R^1 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; alquinilo

463

inferior; cicloalquilo; arilo; cicloalquilo - inferior alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ independientemente representan hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior;

R^3 representa hidrógeno; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquil - alquilo inferior; aril - alquilo inferior; heteroaril - alquilo inferior; heterociclil - alquilo inferior; ariloxi alquilo - inferior; heteroariloxi - alquilo inferior, en donde estos grupos pueden ser no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con hidroxi, $-OCOR^2$, $-COOR^2$, alcoxi inferior, ciano, $-CONR^2R^{2'}$, CO-morfolin-4-ilo, CO-((4- alquilo inferior)piperazin-1-ilo), $-NH(NH)NH^2$, $-NR^4R^{4'}$ o alquilo inferior, con la salvedad que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3;

R^4 y $R^{4'}$ representan independientemente hidrógeno; alquilo inferior; cicloalquilo; cicloalquil - alquilo inferior; hidroxi - alquilo inferior; $-COOR^2$; $-CONH_2$;

m y n representan el número entero 0 ó 1, con la salvedad de que en caso de que m represente el número entero 1, n sea el número entero 0, y en caso de que n represente el número entero 1, m sea el número entero 0;

p es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

r es el número entero 3, 4, 5 ó 6;

s es el número entero 2, 3, 4 ó 5;

t es el número entero 1, 2, 3 ó 4;

u es el número entero 1, 2 ó 3;

v es el número entero 2, 3 ó 4;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

2. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, T, Q, L y M

462

son como se definió en la fórmula general I y

n es 0

m es 1,

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

3. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, T, Q, M, m y n son como se definió en la fórmula general I y

L representa $-COR^{3''}$; $-COOR^{3''}$; $-CONR^{2''}R^{3''}$;

$R^{2''}$ y $R^{3''}$ representan independientemente alquilo inferior, cicloalquil inferior - alquilo inferior, cuyos grupos alquilo inferior y cicloalquil inferior - alquilo inferior son no sustituidos o monosustituidos con halógeno, -CN, -OH, $-OCOCH_3$, $-CONH_2$, -COOH o $-NH_2$, con la salvedad de que un átomo de carbono esté unido a lo sumo a un heteroátomo en caso de que este átomo de carbono esté hibridizado sp3,

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

4. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, U, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

T representa $-CONR^1$;

Q representa metileno;

M representa hidrógeno, arilo o heteroarilo;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos

465

diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

5. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, U, L, T, Q, M, m y n son lo definido en la fórmula general I y

V representa $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2CH_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

6. Compuestos de fórmula general I en los cuales V, U, T, Q, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

X y W representan el grupo -CH-

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

7. Compuestos de fórmula general I en los cuales X, W, V, Q, T, M, L, m y n son lo definido en la fórmula general I y

U es un fenilo mono-, di-, o trisustituido en el cual los sustituyentes son halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos y la forma meso; como así también sales, complejos con solventes y formas morfológicas aceptables para uso farmacéutico.

8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

464

seleccionados del grupo integrado por:

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-(2-tiofen-2-ilacetil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *; 5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil} -3-(quinoxalin-2-carbonil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R *, 5S**)-3-(benzo[b]tiofen-3-carbonil)-7-{ 4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-il-metil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxi-benciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-fenilmetansulfonil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-3-[2-(4-clorofenil)acetil]-7{6-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]piridin-3-il)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-dimetilfenoxi)etil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4- [3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(4-clorofenil)etil]metilamida;

(rac.)-(*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-

467

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-clorofenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, etilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R **, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-diclorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (2-metoxifenil)acético, (*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil éster;

(*rac.*) N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-ilmetil)-2-(2-metoxifenil)-N-metilacetamida;

(*rac.*) ácido N-((*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-ter-butil-4-metilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,5-difluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metil(3-fenilpropil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-acetilfenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-metoxifenil)etil]metilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)propoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilmetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-[4-(2-o-toliloxietil)fenil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(3-isopropilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, metilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-clorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico ácido (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-5-[7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etil]fenil}-6-(metilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R *, 5S**)-3-acetil-7- {4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

467

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de ácido (*1R, 5S*)-3-((*1S, 4R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*1S, 4R*)-4hidroxipirrolidin-2-carbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, bencilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-fluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3-trifluorometilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2-

470

metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropilfenetilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R *, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, [2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*)ácido (*3S**)-5-((*1R *, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*)ácido (*3R **)-5-((*1 R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[(2clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentancico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1 R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R **)-5-((*1 R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometil-

bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6trifluorofenoxi)propil]-fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R *, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxi-fenoxi)etil]carbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{ciclopropil-[2-(4-metoxifenoxi)etil]carbamoil}-7{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-m-toliloxietil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]-ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxi-bencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-

trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(3-trifluorometilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil

éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxo-pentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)-carbamoil]-7-{4-[3(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]-non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*)-(*2S**, *3R**)-4((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{ciclopropil-[2-(3-metilfenoxi)etil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

472

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-clorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2(2,3-difluorofenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(2-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil }-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil)-6[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-[(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-{[2-(4-

475

metilfenil)etil]ciclopropilcarbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S* *)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*2R**, *3S**)-4-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)propil]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico y (*rac.*) ácido (*2S**, *3R**)-4-((*1R**, *5S**)-7- {4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en3-il}-2,3-dihidroxi-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1 R *, 5S**)-6-[(3-trifluorometilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-metilbencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo [3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5--trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-{(*1R**, *5S**)-4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3-(4-

carbamoilbutiril)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-(bencilciclopropilcarbamoil)-7-{4-[3-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-metilbencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[2-(2cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[(2-clorobencil)etilcarbamoil]-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6-[ciclopropil-(2-fluorobencil)carbamoil]-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il}- 2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*)ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-timetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R**, *5S**)-6-[ciclopropil-(2-p-toliletil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,3,5-

trimetilfenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-6{ciclopropil-[2-(2-hidroxietil)bencil]carbamoil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-(ciclopropilfenetilcarbamoil)-7-{4-[2-(2,3,5-trimetil-fenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dimetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 3-dietilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-metansulfonil-7-{4-[3-(2,3 ,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-etansulfonil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-5-oxopentanoico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-((*1R *, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-il)-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-

476

amino]butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

ácido (*1S, 5R*)-3-((*3R*)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-((*1R*, 2S**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y (*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3((*1S*, 2R**)-2-hidroxiciclopentancarbonil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-9-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxo-pentanoico, etil éster;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-5-oxopentanoico, metil éster;

mezcla 1:1 de (*rac.*) ácido (*3R**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)-ciclopropil-carbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5-oxo-pentanoico y (*rac.*) ácido (*3S**)-5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluoro-

479

477

fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-9-il)-3-hidroxi-5oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 5-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-2,2dimetil-5-oxopentanoico;

(*rac.*) ácido 4-((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-il)-4-oxobutírico;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6,9-dicarboxílico, 6-[(2-clorobencil)ciclopropilamida] 9-dimetilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, metil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxílico, etil éster;

(*rac.*) ácido 3-[(*1 R*, 5S**)-(6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico, etil éster;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]-butírico, etil éster;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-formil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 3-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-(4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)-amino]propiónico;

(*rac.*) ácido 4-[((*1R*, 5S**)-6-[(2-clorobencil)ciclopropilcarbamoil]-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-9-carbonil)amino]butírico;

480

478

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-(4-carbamoilbutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1 R **, *5S**)-9-(3-carbamoilpropionil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)-propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (1R*, 5S*)-9-(2-hidroxiacetil)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropil-amida;

ácido (*1R, 5S*)-9-((3S)-3-hidroxibutiril)-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-metansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-9-etansulfonil-7-{4-[2-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4-dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-6-fluorobencil)ciclopropilamida;

481

479

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5-difluorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil)-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxi-bencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(5-morfolin-4-il-5-oxopentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(2-tetrazol-1-ilacetil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R**, *5S**)-3-(5-oxo-5-piperazin-1-ilpentanoil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)-ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R*, *5S*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S*, *5R*)-3-((*2S*)-2-amino-3-hidroxipropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

mezcla 1:1 de ácido (*1R*, *5S*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluoro-

482

480

fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida y ácido (*1S, 5R*)-3-((*2S*)-2-aminopropionil)-7-{4-[3(2,3,6-trifluoro-fenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometil-bencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7- {4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)etilamida;

(rac.) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,5dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1}non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

482

481

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (3-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-metilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2-fluoro-5-metoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3,4dimetoxibencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(3-trifluorometoxibencil)-amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-cloro-3-trifluorometilbencil)-ciclopropilamida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3dimetilbencil)amida;

(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-

484

482

diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)-amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-bromobencil)ciclopropilamida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2,3-diclorofenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-diclorobencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R*, 5S**)-3-acetil-7-{4-[2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)etoxi]fenil}3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida;
(*rac.*) ácido (*1R, 5S*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida;
(*rac.*) ácido (*1S, 5R*)-7-{4-[3-(2,3,6-trifluorofenoxi)propilfenil}-3,9-diazabiciclo-[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, (2-clorobencil)ciclopropilamida.

9. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y materiales vehículos y adyuvantes habituales para el tratamiento o profilaxis de trastornos que están asociados con una desregulación del sistema renina-angiotensina (RAS), que comprenden las enfermedades cardiovasculares y renales hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia renal o de miocardio, aterosclerosis, deterioro de la función renal, disfunción eréctil, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, complicaciones diabéticas, complicaciones después de una cirugía vascular o cardíaca, restenosis, complicaciones del tratamiento con agentes inmunosupresores después de un trasplante de órganos y otras enfermedades que se sabe están relacionadas con el RAS.

p.p.: ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

485

483

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04106347 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2004-10-22 16:50:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 84
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

Oficio N° 10501

ASUNTO:

Radicación N°	**04-106347**
Solicitud internacional	**PCT/EP03/03721**
Fecha inicio fase nacional	**2004-11-29**
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 12 NOV. 2004