T=P7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-158009- -00000-0000
Fecha: 2014-07-22 09:17:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT.LTD

DOMICILIO BANGALORE, INDIA

74. **APODERADO** ANDREA TOBOS MATEUS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

de radicación

No. 14-158009- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 09:17:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2012/000842 **Fecha** 21 diciembre 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/111150 **Fecha** 01 agosto 2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 471/08 (2006.01), A61K 31/439 (2006.01), A61K 31/404 (2006.01), A61K 31/416 (2006.01), A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01), A61K 31/437 (2006.01), A61P 3/04 (2006.01), A61P 3/06 (2006.01), A61P 3/10 (2006.01),

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1.	CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase
CIUDAD Bangalore
DEPARTAMENTO/ESTADO
PAÍS DE RESIDENCIA India

No. TELÉFONO 571 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN India

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	RAO	Jagannath Madannahalli Ranganath	Indio
2.	VENKATESHAM	Uppala	Indio
3.	DOPPALAPUDI	Sivanageswara Rao	Indio
4.	KENCHEGOWDA	Bommegowda Yadaganahalli	Indio
5.	FERNAND	George	Indio

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
2.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
3.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
4.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
5.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C. 52.223.325 T.P. 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C # 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá D.C.
PAÍS Colombia

No. TELÉFONO 8123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	INDIA	IN	4526/CHE/2011	2011/12/22
2.				
3.				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 13 de anexos

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO N° 14-0076792 14-0076796 Fecha Julio 22 2014 Julio 22 2014

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus

16 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 5 a348
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 36 f 349 a 396
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen. folio 397
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
[X] Patente de invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	GEORGE	Jenson	Indio
7.	MADHAVAN	G R	Indio
8.	NAIDU	Gorle Paidapu	Indio
9.	KADAMBARI	V.S. Naga Rajesh	Indio
10.	JAGANNATH	S	Indio
11.	MANIVANNAN	R	Indio
12.	KUMAR	T Senthil	Indio

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
7.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
8.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
9.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
10.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
11.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
12.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
	2. 3. 4.			

5	DATOS DEL SOLICITANTE			
	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
	2. 3. 4.			
	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
	2. 3. 4.			

6	(72) INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
	13. KUMAR 14. MALLIKARJUNA 15. 16. 17. 18. 19.	B Siva Senthil Rayi	Indio Indio

7	DATOS INVENTOR (ES)			
	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
	13No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase. 14No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase. 15. 16. 17. 18. 19.	Bangalore 560078 Bangalore 560078		India India

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
	4. 5.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0076792

Bogotá D.C., Julio 22 de 2014 - 08:21:32

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559294374	22/07/2014	515.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559294385	22/07/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-158009- -00000-0000
Fecha: 2014-07-22 09:17:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0076796

Bogotá D.C., Julio 22 de 2014 - 08:24:40

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559294363	22/07/2014	806.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559294400	22/07/2014	496.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
26 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	806.000.00
			$806.000.00

SON: **OCHOCIENTOS SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-158009- -00000-0000
Fecha: 2014-07-22 09:17:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2014 7 22	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-158009-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio (7) el cd anexo contiene un total de (6) archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente.

VIVI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-158009- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 09:17:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

NES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2012/000842 **Fecha** 21 diciembre 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/111150 **Fecha** 01 agosto 2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 471/08 (2006.01), A61K 31/439 (2006.01), A61K 31/404 (2006.01), A61K 31/416 (2006.01), A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01), A61K 31/437 (2006.01), A61P 3/04 (2006.01), A61P 3/06 (2006.01), A61P 3/10 (2006.01),

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1.	CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase
CIUDAD Bangalore
DEPARTAMENTO/ESTADO
PAÍS DE RESIDENCIA India

No. TELÉFONO 571 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN India

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	RAO	Jagannath Madannahalli Ranganath	Indio
2.	VENKATESHAM	Uppala	Indio
3.	DOPPALAPUDI	Sivanageswara Rao	Indio
4.	KENCHEGOWDA	Bommegowda Yadaganahalli	Indio
5.	FERNAND	George	Indio

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
2.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
3.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
4.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.
5.	India		Bangalore 560078	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C . 52.223.325 T.P . 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C # 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá D.C.
PAÍS Colombia

No. TELÉFONO 8123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	**DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	INDIA	IN	4526/CHE/2011	2011/12/22
2.				
3.				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 13 de anexos

14	**COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**N°**	**Fecha**

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus

16 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 5 a348
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 36 f 349 a 396
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen. folio 397
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
[X] Patente de invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	GEORGE	Jenson	Indio
7.	MADHAVAN	G R	Indio
8.	NAIDU	Gorle Paidapu	Indio
9.	KADAMBARI	V.S. Naga Rajesh	Indio
10.	JAGANNATH	S	Indio
11.	MANIVANNAN	R	Indio
12.	KUMAR	T Senthil	Indio

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
7.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
8.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
9.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase	Bangalore 560078		India
10.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
11.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
12.	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
13.	KUMAR	B Siva Senthil	Indio
14.	MALLIKARJUNA	Rayi	Indio
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
13	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
14	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase.	Bangalore 560078		India
15.				
16.				
17.				
18.				
19.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				

DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se relaciona a los derivados de aza adamantano que tienen la capacidad para inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1) y los cuales son por lo tanto útiles en el tratamiento de ciertos trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición de esta enzima. Además la invención se relaciona a los compuestos, métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos de éstos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos. Se espera que los compuestos de la invención encontrarán aplicación en el tratamiento de condiciones tales como una diabetes mellitus tipo 2 no dependiente a la insulina (NIDDM), resistencia a la insulina, obesidad, alteración de la glucosa en ayunas, disminución de tolerancia a la glucosa, trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión y así como otros trastornos y condiciones.

ANTECEDENTES

Las glucocorticoides son hormonas del estrés con efectos regulatorios en los carbohidratos, proteínas y el metabolismo de los lípidos. El cortisol (o hidrocortisona en roedor) es el glucocorticoide humano más importante. 11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa o 11 beta-HSD1 (11β-HSD-1) es un miembro de la súper familia de la deshidrogenasa de cadena corta de enzimas las cuales se convierten en cortisona funcionalmente inerte para activar el cortisol localmente, de una manera pre receptora. Dado a que la enzima es abundantemente expresada en tejidos importantes metabólicos, tales como adiposa, músculo, e hígado, que se vuelven resistentes a la acción de la insulina en la Diabetes Tipo 2, la inhibición de 11β-HSD-1 ofrece la potencia para recuperar la acción reductora de glucosa de la insulina en estos tejidos sin impactar la HPA central. Otra importante 11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa, principalmente la Tipo 2 11-beta-HSD (11β-HSD-2), la cual se convierte el cortisol en cortisona, es una deshidrogenasa unidireccional principalmente localizada en el riñón y protege los receptores de mineral corticoide de una activación ilícita por la glucocorticoide.

Múltiples estudios indican que la 11β-HSD-1-la producción mediada de cortisol intracelular puede tener un

papel patogénico en la obesidad, Diabetes Tipo 2 y sus comorbilidades

En los humanos, el tratamiento con un inhibidor no específico de carbonoxolona mejora la sensibilidad de la insulina en los voluntarios sanos delgados y la gente con diabetes tipo 2 (Walker B R et al (1995)). Así mismo, la actividad de la 11β-HSD-1 disminuyó en el hígado y aumentó en el tejido adiposo de los individuos obesos. De manera similar la 11β-HSD-1 mARN se encontró que se incrementa en ambos tejidos adiposos visceral y subcutáneo de los pacientes obesos (Desbriere R et al (2006)) y se relacionó positivamente al IMC y la obesidad central en los jóvenes Indios de Pime, Caucásicos y Chinos (Lindsay RS et al (2003), Lee ZS et al (1999)). El tejido adiposo 11β-HSD-1 y las expresiones de genes Hexosa-6-Fosfato Deshidrogenasa también ha mostrado incrementar, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Uçkaya G et al (2008)). En el músculo esquelético la expresión 11β-HSD-1 se encontró que es positivamente asociado con la resistencia a la insulina (Whorwood CB et al (2002)). La expresión aumentada de 11β-HSD-1 también se vio en miotubos diabéticos (Abdallah BM et al (2005)).

Se han llevado a cabo diferentes estudios en modelos de roedores para confirmar el papel de 11β-HSD-1 en diabetes y obesidad. Por ejemplo, la sobre expresión de

11β-HSD-1 específicamente en el tejido adiposo que causa el desarrollo del síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, obesidad, dislipidemia e hipertensión) en ratones (Masuzaki H et al (2001)). Al contrario, cuando el gen 11β-HSD-1 fue noqueado, los ratones resultantes mostraron resistencia a la dieta que induce la obesidad y mejoró la desregulación de la glucosa y metabolismo del lípido adjuntos (Kotelevtsev Y et al (1997), Morton NM et al (2001), Morton NM et al (2004)). Además, el tratamiento del ratón modelo con inhibidores específicos de 11β-HSD-1 causaron una disminución en la glucosa saliente del hígado y sobretodo el incremento de la sensibilidad de la insulina (Alberts P et al (2003)).

Los resultados de los estudios preclínicos y clínicos tempranos sugieren que el tratamiento con un inhibidor selectivo y potente de 11β-HSD-1 será una terapia eficaz para la diabetes de tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

El papel de 11β-HSD-1 como un regulador importante del nivel glucocorticoide del hígado y por lo tanto de la producción de glucosa hepática está bien confirmada. La sensibilidad de la insulina hepática mejoró en los voluntarios sanos humanos tratados con el inhibidor 11β-HSD-1 no específico de carbenoxolano (Walker BR (1995)). Muchos estudios in vitro e in vivo (modelo animal)

mostraron que los niveles de mARN y las actividades de dos enzimas clave (PEPCK y G6PC) en gluconeogénesis y glucogenólisis fueron reducidos mediante la reducción de la actividad de 11β-HSD-1. La información de estos modelos también confirman que la inhibición de 11β-HSD-1no causará hipoglucemia, como se predijo desde los niveles basal de PEPCK y G6Pasa están reguladas independientemente de la glucocorticoides (Kotelevtsev Y (1997)).

En el páncreas, el corisol muestra que inhibe la glucosa inducida por una secreción de insulina así como un aumento de estrés inducido por una apoptosis de beta. La inhibición de 11β-HSD-1 por el carbenoxolona en las células aisladas beta pancreáticas de murino mejora la secreción de insulina que estimula la glucosa (Davani B et al (2000)). Recientemente, se mostró que la 11β-HSD-1 dentro de las células alfa que regulan la secreción de glucagón y además puede actuar de una manera paracrina para limitar la secreción de insulina de las células beta (Swali A et al (2008)). Los niveles de 11β-HSD-1 en islotes de los ratones ob/ob donde se mostraron ser positivamente regulados mediante la glucocorticoides y se disminuyeron por un inhibidor selectivo de 11β-HSD-1 y un antagonista receptor de glucocorticoide. Los niveles incrementados de 11β-HSD-1 se asociaron con GSIS dañado (Ortsäter H et al (2005)). En las ratas diabéticas Zuker el tratamiento de troglitazona

mejoró las anormalidades metabólicas con un 40% de disminución en la expresión de 11β-HSD-1 en los islotes (Duplomb L et al (2004)). La inhibición de cortisol puede llevar a un incremento en la transcripción del gen de la insulina y una normalización de la primera fase de la secreción de insulina (Shinozuka Y et al (2001)).

En el músculo esquelético humano la expresión de 11β-HSD-1 está asociada positivamente con la resistencia a la insulina y a la expresión aumentada de 11β-HSD-1 también se reportó en los miotubos diabéticos de tipo 2 (Abdallah BM et al (2005)). Recientemente la contribución de cortisol en la patología de los músculos se ha considerado para modular su acción. Muy recientemente se ha demostrado que la reducción objetiva o la inhibición farmacéutica de 11β-HSD-1 en los músculos esqueléticos humanos primarios previene el efecto de la cortisona en el metabolismo de la glucosa y la oxidación de palmitato (Salehzadeh F et al (2009)). La sobre actividad del cortisol en los músculos lleva a la atrofia muscular, cambia el tipo de fibra y una pobre utilización de la glucosa debido a la resistencia de la insulina. El cortisol puede tener un papel directo en la reducción de la absorción de glucosa muscular.

La obesidad es un importante factor en el síndrome metabólico así como en la mayoría de los diabética tipo 2, y la grasa omental (visceral) parece ser de

importancia central. La actividad de 11β-HSD-1 se incrementa en ambos tejidos adiposos el visceral y subcutáneo de un individuo obeso (Lindsay R S et al (2003)). La actividad del cortisol en la adiposa es conocido para incrementar el programa adipogénico. La inhibición de la actividad de 11β-HSD-1 en pre-adipocitos se ha demostrado que disminuye el índice de diferenciación en los adipocitos (Bader T et al (2002)). Esto se predice para que resulte en una expansión reducida (posiblemente disminución) del depósito de grasa omental, es decir, obesidad central reducida (Bujalska IJ et al (1997) y (2006)). Los niveles de cortisol intra adiposa han sido asociados con hipertrofia adiposa, independiente de la obesidad (Michailidou Z et al (2006)).

La cortisol en coordinación con señalización de adrenérgicos también es conocido también por incrementar la lipólisis la cual llevan a incrementar en la plasma libre de concentraciones de ácidos grasos las cuales en cambio, es la causa principal de muchos efectos nocivos de obesidad (Tomlinson JW et al (2007)).

La adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno para aumentar tanto la ingesta de alimentos y la expresión Y del neuropéptido hipotalámico. Esto apoya el papel de los glucocorticoides en la promoción de la ingesta de alimentos y sugiere que la inhibición de 11β-HSD-1 en el cerebro

podría aumentar la saciedad y, por lo tanto reducir la ingesta de alimentos (Woods, SC (1998)). La inhibición de la 11β-HSD-1 por un inhibidor de molécula pequeña también disminuyó la ingesta de alimentos y el aumento de peso en la dieta que induce la obesidad en los ratones (Wang SJY et al (2006)).

Los efectos descritos anteriormente, por lo tanto sugieren que un inhibidor efectivo 11β-HSD-1 que tienen actividad como un agente anti-obesidad.

El cortisol en exceso también puede desencadenar la formación de triglicéridos y la secreción de VLDL en el hígado, lo que puede contribuir a la hiperlipidemia y dislipidemia asociada. Se ha demostrado que los 11β-HSD-1-/-ratones transgénicos han disminuido notablemente los niveles de triglicéridos en plasma e incrementado los niveles del colesterol HDL que indica un potencial fenotipo ateroprotector (Morton NM et al (2001)). En un modelo ratón obeso inducido por la dieta, un inhibidor no selectivo de 11β-HSD-1 redujo el ácido graso libre de plasma, así como triacilglicerol (Wang SJ et al (2006)). La sobre expresión de 11β-HSD-1 en el hígado con ácidos grasos libres de suero y triglicéridos del hígado con la regulación de genes lipogénicos hepáticos (Paterson JM et al (2004). Se ha ilustrado que la inhibición de 11β-HSD-1 mejora la trigliceridemia mediante la reducción de la secreción

hepática de VLDL-TG, con un cambio en el patrón de absorción de ácidos grasos derivados de TG hacia los tejidos oxidativos, en los que la acumulación de lípidos es impedido por el aumento de la oxidación de lípidos (Berthiaume M et al (2007)).

Un modelo de ratón aterosclerótico (APOE -/ -), los cuales son susceptibles a ateroma cuando se alimenta de dieta alta en grasas, están protegidos contra el desarrollo de la aterosclerosis cuando se tratan con inhibidores 11β-HSD-1 (Hermanowski-Vostaka A et al, (2005)).

Se espera que la inhibición de 11β-HSD-1 en adipocitos maduros para atenuar la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) -un factor de riesgo cardiovascular independiente (Halleux CM et al (1999)). Además, existe una correlación clara entre la actividad glucocorticoide y un factor de riesgo cardiovascular que sugiere que una reducción de los efectos de glucocorticoides sería beneficiosa (Walker BR et al (1998), Fraser R et al (1999)).

La asociación entre la hipertensión y la resistencia a la insulina podría explicarse por el aumento de la actividad de cortisol. Datos recientes muestran que la intensidad de la vasoconstricción cutánea después de la aplicación tópica de glucocorticoides aumenta en pacientes con hipertensión esencial (Walker BR et al (1998)). La

glucocorticoides ha demostrado aumentar la expresión del receptor de la angiotensina en células vasculares y potenciar así la vía de la renina angiotensina (Ullian ME et al (1996)), (Sato A. et al (1994)). El papel de cortisol en la NO señalización, por tanto, la vasoconstricción se ha demostrado recientemente (Liu Y et al (2009)). Estos hallazgos hacen el 11β-HSD-1 un objetivo potencial para el control de la hipertensión y la mejora del flujo sanguíneo en los tejidos objetivos.

En la última década, la preocupación sobre la osteoporosis inducida por glucocorticoides se ha incrementado con el uso generalizado de los glucocorticoides exógenos (GC). La osteoporosis inducida por GC es el efecto secundario grave y más común para pacientes que reciben GC. La pérdida de densidad mineral ósea (BMD) es mayor en los primeros meses de uso del GC. Las células formadoras de hueso maduras (osteoblastos) se considera que son el sitio principal de acción de GC en el esqueleto. Toda la diferenciación de células madre mesenquimales hacia el linaje de osteoblastos que se ha demostrado son sensibles a GC, así como a la síntesis de colágeno (Kim CH et al (1999)). Los efectos de la GC en este proceso son diferentes según la etapa de diferenciación de los precursores de células óseas. La presencia de señalización GC intacta es esencial para el

normal desarrollo de los huesos y la fisiología, como frente a los efectos perjudiciales de la exposición de alta dosis (Pierotti S et al (2008), Cooper MS et al (2000)). Otros datos sugieren un papel de 11β-HSD-1 en proporcionar niveles suficientemente altos de glucocorticoides activos en los osteoclastos, y por lo tanto en el aumento de la resorción ósea (Cooper MS et al (2000)). El efecto negativo sobre la formación de nódulos de hueso podría ser bloqueada por el no inhibidor específico de carbenoxolona lo que sugiere un papel importante de 11β-HSD-1 en el efecto glucocorticoide (Fuelles C G et al (1998)).

El estrés y los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain DJ et al (1998)). La enzima 11β-HSD-1 controla el nivel de acción de glucocorticoides en el cerebro también conocido por contribuir a la neurotoxicidad (Rajan V et al (1996)). Se ha sugerido también que la inhibición de 11β-HSD-1 en el cerebro, podría resultar en la reducción de la ansiedad (Tronche F et al (1999)). Por lo tanto, en conjunto, la hipótesis es que la inhibición de 11β-HSD-1 en el cerebro humano podría evitar la reactivación de la cortisona en cortisol y proteger contra los efectos deletéreos mediados por la glucocorticoides en la supervivencia neuronal y otros aspectos de la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, la depresión, y el aumento del apetito.

Los datos recientes sugieren que los niveles de los receptores objetivo de glucocorticoides y las enzimas 11β-HSD-1 determinan la susceptibilidad al glaucoma (Stokes, J. y col. (2000)). La ingestión de carbenoxolona, un inhibidor no específico de 11β-HSD-1, ha demostrado reducir la presión intraocular en un 20% en sujetos normales. Existen evidencias de que la isoenzima 11β-HSD-1 pueden modular el transporte de sodio regulado por esteroide a través de la NPE, por lo tanto influye en la presión intraocular (PIO). El 11β-HSD-1 se sugiere que tiene un papel en la producción acuosa, más que de drenaje, pero actualmente se desconoce si esto es por la interferencia con la activación del glucocorticoide o el receptor mineralocorticoide, o ambos (Rauz S et al (2001; 2003)).

La multitud de la acción glucocorticoide se ejemplifica en pacientes con aumento prolongado en los glucocorticoides en plasma, por lo que denomina "síndrome de Cushing". Estos pacientes han prolongado el incremento en plasma glucocorticoides y exhibieron una intolerancia disminuida a la glucosa, diabetes tipo 2, la obesidad central, y la osteoporosis. Estos pacientes también han disminuido problemas de cicatrización y piel frágil. La administración de un agonista receptor de glucocorticoides (RU38486) en pacientes con síndrome de Cushing invierte las

características del síndrome metabólico (Neiman LK et al (1985)).

Los glucocorticoides han demostrado que aumentan el riesgo de infección y retraso de la cicatrización de las heridas abiertas. Los pacientes tratados con glucocorticoides tienen 2-5 veces más riesgo de complicaciones cuando se someten a la cirugía. Los glucocorticoides influencia la cicatrización de heridas por interferir con la producción o acción de las citoquinas y factores de crecimiento como IGF, TGF-beta, EGF, KGF y de PDGF (HD Beer et al (2000)). TGF-beta invierte el déficit de cicatrización de heridas inducido por glucocorticoides en ratas mediante la regulación de PDGF en los macrófagos (Pierce GF et al (1989)). También se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyen la síntesis de colágeno en la piel de rata y de ratón in vivo y en rata y fibroblastos humanos (Oishi Y et al, 2002).

Los glucocorticoides también han estado implicados en condiciones tan diversas como Síndrome de Ovarios poliquístico, infertilidad, disfunción de la memoria, trastornos del sueño, miopatía (Endocrinology 2011 Jan; 152 (1):93-102. Epub 2010 Nov 24.PMID: 21106871) y la distrofia muscular. Como tal la capacidad de dirigir las enzimas que tienen un impacto en los niveles de glucocorticoides para proporcionar promesa para el

tratamiento de estas enfermedades.

Con base en la literatura de patentes y los comunicados de prensa de la compañía, hay muchos compuestos probados para la inhibición de 11β-HSD-1 en las diferentes etapas del proyecto de descubrimiento de fármacos.

La INCB13739 de Incyte Corporation ha continuado más lejos a la fase IIb etapa de ensayo clínico. Los resultados del ensayo de fase IIa del ensayo para la diabetes tipo 2 (28-días, controlado con placebos, estudios de clamp hiperinsulinémicos de dos pasos) mostraron que era seguro y bien tolerado sin efectos secundarios graves y la hipoglucemia.

Aunque esta molécula mejora significativamente la sensibilidad a la insulina hepática no hubo una mejora apreciable en los niveles de glucosa en plasma. La molécula parecía tener efectos positivos sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo la reducción de LDL, colesterol y triglicéridos totales así como más incrementos modestos en HDL. La INCB13739 se está estudiando actualmente en ensayos de fase IIb en un rango de dosis en pacientes con DT2 cuyos niveles de glucosa no están controlados por la monoterapia con metformina.

En la etapa pre-clínica, el inhibidor guía INCB13739 de Incyte se probó en monos rhesus y ha demostrado inhibir la adiposa 11β-HSD-1 (INCBO13739, un

inhibidor selectivo de 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11ßHSD1) mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el colesterol en plasma de más de 28 días en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Por tanto, la evidencia sugiere fuertemente que los compuestos que son inhibidores de la 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa serían útiles en el tratamiento de una serie de condiciones clínicas asociadas con la expresión de esta enzima. Además sería deseable si los inhibidores fueron inhibidores selectivos para no interferir con el funcionamiento de enzimas relacionadas estrechamente, tales como 11β-HSD-2 que se conoce como que proporcionan un efecto protector en el cuerpo.

OBJETIVOS DE LA INVENCIÓN

El objetivo principal de la invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa. Se esperaría que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de las condiciones relacionadas como se discutió anteriormente.

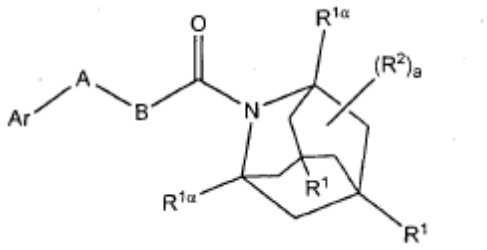
Un objeto adicional es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto que es un inhibidor de la 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa y un

excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Un objeto adicional es proporcionar un método de prevención o tratamiento de una condición asociada con la actividad de 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa en un mamífero.

DECLARACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

cada R^1, $R^{1\alpha}$ y R^2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, OCH_3, CH_2OH, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alqunil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heteroalquil, opcionalmente

sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquenil, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquiniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}ariloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroariloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloamino, SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

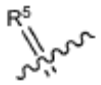
Ar es un grupo opcionalmente sustituido C_1-C_{18} heteroarilo o un grupo opcionalmente sustiyuido C_2-C_{12}heterocicloalquilo;

A es seleccionado del grupo que consiste en S, SO, SO_2, O, y $-CR^aR^b-$;

B es un grupo de fórmula $-(CR^cR^d)_n-$;

en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo; SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR4^3, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

o cualquiera de los dos R^a, R^b, R^c y R^d en el mismo átomo de carbono cuando se juntan pueden formar un sustituyente de la fórmula:



en donde cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NR^6;

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, OR^7, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo,

R^7 es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo,

o dos o más R^a, R^b, R^c y R^d pueden juntarse para formar un enlace múltiple entre átomos de carbono tales como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que conecta los átomos de carbono a los cuales están unidos;

n es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, y 4;

a es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o profármaco de los mismos.

Como con cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente los cuales poseen una utilidad particular, ciertas modalidades de las variables de los compuestos de la Fórmula (I), son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

En algunas modalidades A es S. En algunas modalidades A es SO. En algunas modalidades A es SO_2. En algunas modalidades A es O. En algunas modalidades A es CR^aR^b.

En algunas modalidades donde A es CR^aR^b, R^a y R^b son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, y OCF_3. En algunas modalidades R^a es H. En algunas modalidades R^b es H. En algunas modalidades R^a y R^b son diferentes de tal manera que el carbono es un carbono quiral. En algunas modalidades uno de R^a y R^b es H y el otro es un alquilo opcionalmente sustituido

En algunas modalidades R^b es H y R^a es un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades R^b esH y R^a se selecciona del grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil y butil.

B es un grupo de fórmula $-(CR^cR^d)_n-$. En algunas modalidades n es 0. En algunas modalidades n es 1. En algunas modalidades n es 2.

En algunas modalidades R^c y R^d son cada independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, y OCF_3. En algunas modalidades ambos R^c y R^d son H de tal forma que B es CH_2.

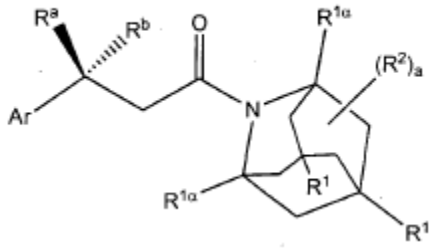
En algunas modalidades dos o más R^a, R^b, R^c y R^d pueden juntarse para formar un enlace múltiple entre los átomos de carbono adyacente tal como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que conecta los átomos de carbono a los cuales son unidos.

En algunas modalidades dos de R^a, R^b, R^c y R^d en átomos de carbono adyacentes son unidos para formar un doble enlace. En algunas modalidades cuatro de R^a, R^b, R^c y R^d en átomos de carbono adyacentes son unidos para formar un triple enlace.

En algunas modalidades uno de R^a y R^b y uno o R^c y R^d cuando se juntan con los átomos de carbono a los cuales son unidos, forman una fracción cíclica. Los ejemplos de fracciones cíclicas que se pueden formar incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas modalidades n = 2 y uno de R^a y R^b y uno o R^c y R^d en el átomo de carbono dos carbonos se eliminan (en el carbono beta) cuando se juntan con los átomos de carbono a los cuales son unidos y el átomo de carbón alfa forma una fracción cíclica. Los ejemplos de las fracciones cíclicas que se pueden formar incluye ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas modalidades A es CR^aR^b y B es CH_2, esto proporciona compuestos de fórmula (II):



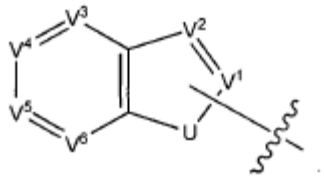
Fórmula (II)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2 y Ar son como se definen anteriormente.

El grupo Ar pueden ser opcionalmente sustituidos con fracción de C_1-C_{18} heteroarilo. Grupos de heteroarilo adecuados incluye tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazole, indol, isoindol, 1H-

indazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazola, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazola, isooxazola, furazano, fenoxazina, piridil, quinolil, isoquinolil, indolil, y tienil. En cada caso donde hay la posibilidad de múltiples sitios de sustitución en el anillo heteroarilo todos los puntos de unión posible están contemplados. Simplemente a modo de ejemplo si el heteroarilo es una fracción piridil puede ser un 2-piridil, a 3-piridil o a 4 piridil.

En algunas modalidades Ar es un grupo de fórmula 3:



(3)

en donde cada V^1, V^2, V^3, V^4, V^5 y V^6 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en N y CR^8;

U es seleccionado del grupo que consiste en NR^9, O, S y $CR^9{}_2$,

en donde cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo,

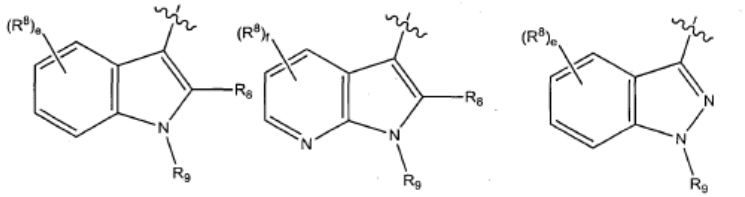
opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilooxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilooxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenilooxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilooxi, opcionalmente sustituido C_1-C_1 heteroarilooxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloamino, SR^{10}, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

en donde R^9 es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_2-

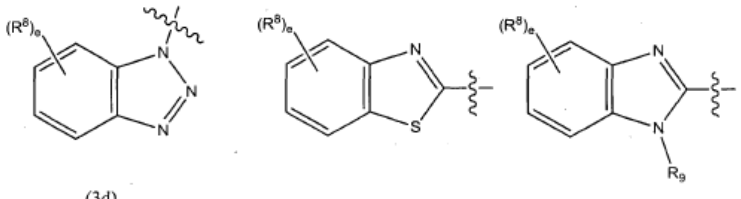
C_{12}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, y $CONR^{10}R^{11}$;

en donde cada R^{10} y R^{11} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo.

En algunas modalidades Ar es seleccionado del grupo que consiste de:

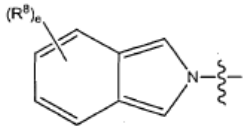


(3a) (3b) (3c)



(3d) (3e) (3f)

y



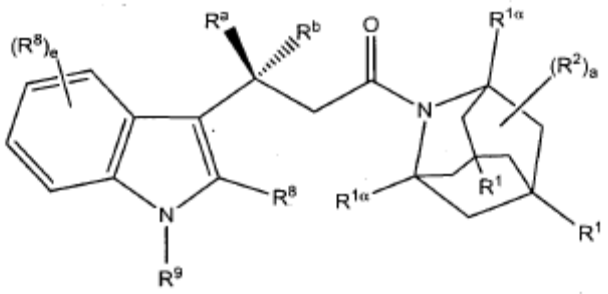
(3g)

en donde R^8 y R^9 es como se definen anteriormente;

e es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

f es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, y 3.

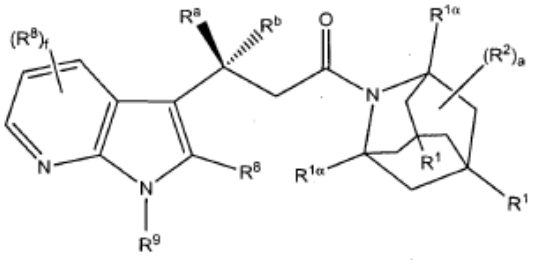
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2, y Ar es un grupo de fórmula (3a), esto proporciona compuestos de fórmula (IVa):



Fórmula (IVa)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^7, R^8, R^9 y e son como se definen anteriormente.

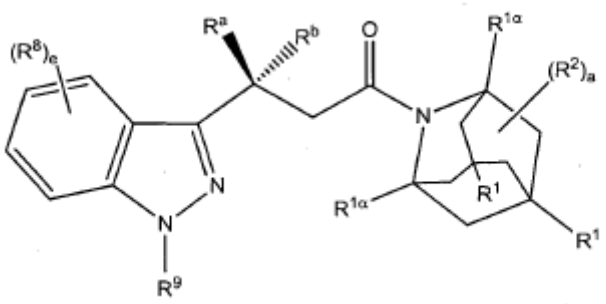
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2, y Ar es un grupo de fórmula (3b), esto proporciona compuestos de fórmula (IVb):



Fórmula (IVb)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^7, R^8, R^9 y f son como se definen anteriormente.

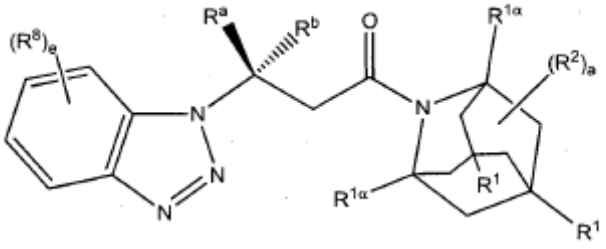
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2 y Ar es un grupo de fórmula (3c), esto proporciona compuestos de fórmula (IVc):



Fórmula (IVc)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2, R^8, R^9 y e, son como se definen anteriormente.

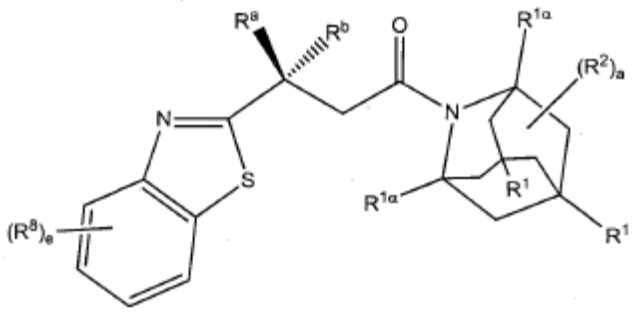
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2 y Ar es un grupo de fórmula (3d), esto proporciona compuestos de fórmula (IVd):



Fórmula (IVd)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2, R^8, R^9 y e, son como se definen anteriormente.

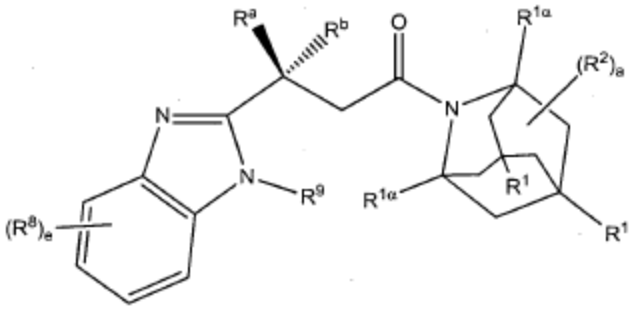
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2 y Ar es un grupo de fórmula (3e), esto proporciona compuestos de fórmula (IVe):



Fórmula (IVe)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2, R^8, y e, son como se definen anteriormente.

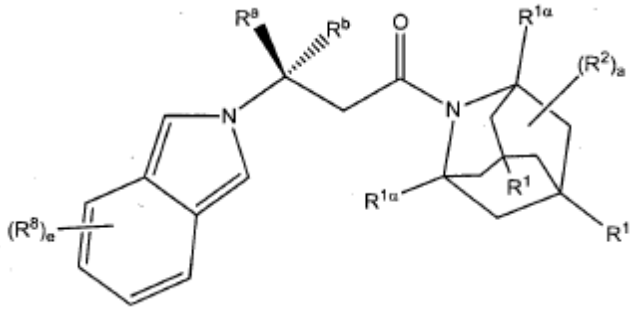
En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2 y Ar es un grupo de fórmula (3f), esto proporciona compuestos de fórmula (IVf):



Fórmula (IVf)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2, R^8, R^9 y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades A es CR^aR^b, B es CH_2 y Ar es un grupo de fórmula (3g), esto proporciona compuestos de fórmula (IVg)



Fórmula (IVg)

en donde R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R2, R^8, y e son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades e es 1. En algunas modalidades e es 2. En algunas modalidades e es 3. En algunas modalidades e es 4. En las circunstancias donde e es 1 el grupo R^8 puede localizarse en las posiciones 4, 5, 6, o 7 en el anillo de seis miembros. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 4 del anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 5 en el anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 6 del anillo. En algunas modalidades donde e es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 7 del anillo.

En algunas modalidades f es 1. En algunas modalidades f es 2. En algunas modalidades f es 3. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 4 del anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 5 del anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 6 del anillo. En algunas modalidades donde f es 1 el sustituyente R^8 se localiza en la posición 7 del anillo.

En algunas modalidades de los compuestos descritos anteriormente cada R^1 es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, OH, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CH_2NH_2, CN, OCH_3, Ociclopropilo, y $OCHF_2$. En algunas modalidades un R^1 es H y el otro R^1 es OH. En algunas modalidades ambos R^1 son H.

En algunas modalidades de los compuestos descritos anteriormente cada $R^{1\alpha}$ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, CI, Br, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CN, OCH_3, y $OCHF_2$. En algunas modalidades un $R^{1\alpha}$ es H y el otro $R^{1\alpha}$ es OH. En algunas modalidades ambos $R^{1\alpha}$ son H.

En algunas modalidades cada R2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de

H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, CI, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 y OCF_3.

En algunas modalidades a es 0. En algunas modalidades a es 1. En algunas modalidades a es 2. En algunas modalidades a es 3. En algunas modalidades a es 4. En algunas modalidades a es 5. En algunas modalidades a es 6. En algunas modalidades a es 7. En algunas modalidades a es 8. En algunas modalidades a es 9. En algunas modalidades a es 10.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R^3, el grupo R^3 se selecciona de H y C_1-C_{12}alquilo. En algunas modalidades R^3 es H. en algunas modalidades R^3 es metilo.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R^4, el grupo R^4 es seleccionado de O y S. En algunas modalidades R^4 es O. en algunas modalidades R^4 es S.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contiene un grupo R^5, el grupo R^5 es seleccionado de O y S. En algunas modalidades R^5 es O. En algunas modalidades R^5 es S.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contienen un grupo R^6, el grupo R^6 e selecciona de H y C_1-C_{12}alquilo. En algunas modalidades R^6 es H. En algunas modalidades R^6 es metilo.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención que contienen un grupo R^7, el grupo R^7 se selecciona de H y C_1-C_{12}alquilo. En algunas modalidades R^7 es H. En algunas modalidades R^7 es metilo.

R^8 puede ser seleccionado de una amplia variedad de posibles sustituyentes como se expresa anteriormente. En algunas modalidades cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxil, y C_1-C_{12}haloalcoxil. Los sustituyentes ejemplares R^8 incluye H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, ciclopropilo, I, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_3$, OSO_2CF_3, CF_3 y OCF_3.

R^9 puede ser seleccionado de una amplia variedad de posibles sustituyentes como se expresa anteriormente. En algunas modalidades cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_1-C_{12}alcoxil, y C_1-C_{12}haloalcoxil. Los sustituyentes ejemplares R^9 incluye CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, I, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, y OCF_3.

Muchos si no es que todas las variables expresados anteriormente pueden ser opcionalmente sustituidos. Si el variable es opcionalmente sustituido entonces en algunas modalidades cada sustituyente opcional

es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, heteroariloalquilo, ariloalquilo, cicloalquiloalquenilo, heterocicloalquiloalquenilo, ariloalquenilo, heteroariloalquenilo, cicloalquiloheteroalquilo, heterocicloalquiloheteroalquilo, ariloheteroalquilo, heteroariloheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonil, alquiloaminocarbonil, alquenilooxi, alquinilooxi, cicloalquiloxi, cicloalquenilooxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalquenilooxi, arilooxi, fenoxi, benciloxi, heteroarilooxi, ariloalquiloxi, amino, alquiloamino, acilamino, aminoalquilo, ariloamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, sulfinil, alquilosulfinil, arilosulfinil, aminosulfinilaminoalquilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $C(=O)NR^eR^f$, $C(=NOH)R^e$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, NR^eR^f, $NR^eC(=O)R^f$,

$NR^eC(=O)OR^f$, $NR^eC(=O)NR^fR^g$, $NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$, $NR^eSO_2R^f$, $-SR^e$, $SO_2NR^eR^f$, $-OR^e$, $OC(=O)NR^eR^f$, $OC(=O)R^e$ y acil.

en donde R^e, R^f, R^g y R^h son cada independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_2-C_{12}alquenilo, C_2-C_{12}alquinilo, C_1-C_{10} heteroalquilo, C_3-C_{12}cicloalquilo, C_3-C_{12}cicloalquenilo, C_1-C_{12}heterocicloalquilo, C1-C12 heterocicloalquenilo, C_6-C_{18}arilo, C_1-C_{18}heteroarilo, y acil, o dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se juntan con los átomos a los cuales son unidos para formar un heterocíclico un sistema de anillo con 3 a 12 átomos de anillos.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, $-NO_2$, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquiloamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benciloxi, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, -C(O)ORa, COOH, SH, y acil.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: F, Br, Cl, =O, =S, -CN metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropil, propil, 2-etilo-propil, 3,3-dimetilo-propil, butil, isobutil, 3,3-dimetilo-butil, 2-etilo-butil, pentil, 2-metilo-pentil, pent-4-enil, hexil,

heptil, octil, fenilo, NH_2, $-NO_2$, fenoxi, hidroxi, metoxi, trifluoro-metoxi, etoxi, y metiloenedioxi.

Alternativamente, dos sustituyentes opcionales en la misma fracción cuando se juntan pueden unirse para formar un sustituyente cíclico fusionado unido a la fracción que es opcionalmente sustituido. De acuerdo al término opcionalmente sustituido incluye un anillo fusionado tal como un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo.

Además de los compuestos de fórmula I, las modalidades divulgadas también están dirigidas a las farmacéuticamente aceptables sales, los N-óxidos farmacéuticamente aceptables, los profármacos farmacéuticamente aceptables, y los metabolitos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos metabolitos.

La invención también se relaciona a las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de prevención o tratamiento de una condición en un mamífero, el método que comprende el administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la

invención. En una modalidad la condición es una condición que puede ser tratada por la inhibición de 11β-HSD1.

En todavía un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser tratada mediante la inhibición de 11β-HSD1.

En aún todavía un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de una condición de un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser tratada mediante la inhibición de 11β-HSD1.

En algunas modalidades la condición se selecciona del grupo que consiste de diabetes, hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa , hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, retinopatía y otros trastornos oculares, nefropatía, neuropatía, miopatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, Síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, Enfermedad de Cushing, Síndrome de Cushing, enfermedades virales y enfermedades inflamatorias.

En algunas modalidades la condición es diabetes. En algunas modalidades la condición es diabetes tipo II.

En algunas modalidades el compuesto es administrado en combinación con un adyuvante. En algunas modalidades el adyuvante es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes de insulina; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores alfa.-glucosidasa; (f) GLP-1, análogos GLP-1, y agonistas receptores de GLP-1; y las combinaciones de los mismos.

En una otra modalidad el compuesto es administrado como un sustituto para monoterapia o una terapia de combinación, en un evento de falla de tratamiento por medio de un agente seleccionado del grupo que consiste de inhibidores dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes de insulina; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores alfa.-glucosidasa; (f) GLP-1, análogos GLP-1, y agonistas receptores de GLP-1; y las combinaciones de los mismos.

En una modalidad el agente sensibilizante de insulina es seleccionado del grupo que consiste en (i) PPAR-gamma-agonistas, (ii) PPAR-alfa-agonistas, (iii) PPAR-

alfa/gamma-dual agonistas, (iv) biguanidas, y combinaciones de los mismos.

Estas y otras enseñanzas de la invención son establecidas en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En esta especificación se utilizan un número de términos los cuales son bien conocidos para los expertos a los que se destina. Sin embargo para los propósitos de claridad un número de términos serán definidos.

Como se utiliza en el presente documento, el término “no sustituido” significa que no hay sustituyente o que sólo los sustituyentes son hidrógeno.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa a través de la especificación denota que el grupo puede o no puede ser sustituido además o fusionado (así como para formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes que no sea de hidrógeno. En ciertas modalidades los grupos sustituyentes son uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, heteroariloalquilo, ariloalquilo, cicloalquiloalquenilo, heterocicloalquiloalquenilo, ariloalquenilo, heteroariloalquenilo, cicloalquiloheteroalquilo, heterocicloalquiloheteroalquilo, ariloheteroalquilo, heteroariloheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonil, alquiloaminocarbonil, alquenilooxi, alquinilooxi, cicloalquiloxi, cicloalquenilooxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalquenilooxi, arilooxi, fenoxi, benciloxi, heteroarilooxi, ariloalquiloxi, amino, alquiloamino, acilamino, aminoalquilo, ariloamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, sulfinil, alquilosulfinil, arilosulfinil, aminosulfinilaminoalquilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $C(=O)NR^eR^f$, $C(=NOH)R^e$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, NR^eR^f, $NR^eC(=O)R^f$, $NR^eC(=O)OR^f$, $NR^eC(=O)NR^fR^g$, $NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$, $NR^eSO_2R^f$, $-SR^e$, $SO_2NR^eR^f$, $OC(=O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $OC(=O)R^e$ y acil,

en donde R^e, R^f, R^g y R^h son cada independientemente seleccionado de el grupo que consiste de H, C_1-C_{12}alquilo, C_1-C_{12}haloalquilo, C_2-C_{12}alquenilo, C_2-C_{12}alquinilo, C1-C10heteroalquilo, C_3-C_{12}cicloalquilo, C_3-

C_{12}cicloalquenilo, C_1-C_{12}heterocicloalquilo, C_1-C_{12}heterocicloalquenilo, C_6-C_{18}arilo, C_1-C_{18}heteroarilo, y acil, o dos o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se juntan con los átomos a los cuales son unidos forman un sistema de anillo heterocíclico con 3 a 12 átomos de anillo.

En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo que consiste de: halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquenilooxi, alquinilooxi, cicloalquiloxi, cicloalquenilooxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalquenilooxi, arilooxi, heteroarilooxi, ariloalquilo, heteroariloalquilo, ariloalquiloxi, amino, alquiloamino, acilamino, aminoalquilo, ariloamino, sulfonil, alquilosulfonil, arilosulfonil, aminosulfonil, aminoalquilo, -COOH, -SH, y acil.

Los ejemplos de particularmente sustituyentes opcionales adecuados que incluye F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2, y CN.

En las definiciones de un número de sustituyentes más adelante se afirma que "el grupo puede ser un grupo

terminal o un grupo de unión". Este tiene la intención de significar que el uso del término tiene la intención de incluir la situación donde el grupo es un enlace entre dos porciones de la molécula así como donde es una fracción terminal. Usando el término alquilo como un ejemplo, algunas publicaciones usarían el término "alquileno" para un grupo de unión y por lo tanto, en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos "alquilo" (grupo terminal) y "alquileno" (grupo puente). En la aplicación presente no hay tal distinción y la mayoría de los grupos puede ser también un grupo de unión o un grupo terminal.

"Acil" significa un grupo R-C(=O)-en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de acil incluye acetil y benzoil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

"Acilamino" significa un grupo R-C(=O)-NH-en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es

enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Alquenilo" como un grupo o parte de un grupo denota un grupo hidrocarbono alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado preferiblemente que tiene 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación de cada uno es independientemente E o Z. El grupo alquenilo es preferiblemente un grupo 1-alquenilo. Los grupos ejemplares de alquenilo incluye, pero no son limitados a, etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, heptenil, octenil y nonenil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Alquenilooxi" se refiere a un grupo alquenilo-O- en el cual el alquenilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquenilooxi preferidos son grupos C_1-C_6 alquenilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

"Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo recto o ramificado de hidrocarbono

alifático, preferiblemente a C_1-C_{12}alquilo, más preferiblemente a C_1-C_{10}alquilo, más preferiblemente C_1-C_6 a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de sustituyentes rectos y ramificados C_1-C_6 alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexil, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Alquiloamino" incluye ambos mono-alquiloamino y dialquiloamino, a menos que se especifique. "Mono-alquiloamino" significa un Alquilo-NH-grupo, en el cual el alquilo es como se define en el presente documento. "Dialquiloamino" significa un grupo $(alquilo)_2N$-, en el cual cada alquilo puede ser el mismo o diferente y son cada uno como se define en el presente documento para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C_1-C_6 alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Alquiloaminocarbonil" se refiere a un grupo de la fórmula $(Alquilo)_x(H)_yNC(=O)$-en el cual el alquilo es como se define en el presente documento, x es 1 ó 2, y la suma de X+Y=2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del carbonilo carbono.

"Alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo-O-en el cual alquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el alquiloxi es un C_1-C_6 alquiloxi. Los ejemplos incluyen, pero son limitados a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Alquiloxialquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-alquilo-en el cual las fracciones de alquiloxi y alquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Alquiloxiarilo" se refiere a un alquiloxi-arilo-grupo en el cual las fracciones alquiloxi y arilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo arilo.

"Alquiloxicarbonil" se refiere a un grupo alquilo-O-C(=O)-en el cual alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C_1-C_6 alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonil y etoxicarbonil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de carbonilo carbono.

"Alquiloxicicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquilo-en el cual las fracciones de alquiloxi y cicloalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.

"Alquiloxiheteroarilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heteroarilo-en el cual las fracciones alquiloxi y heteroarilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.

"Alquiloxiheterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquilo-en el cual las fracciones de alquiloxi y heterocicloalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.

"Alquilosulfinil" significa un grupo alquilo-S-(=O)-en el cual el alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C_1-C_6 alquilo. Los grupos ejemplares alquilosulfinil incluyen, pero no se limitan a, metilosulfinil y etilosulfinil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el

grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Alquilosulfonil" se refiere a un grupo alquilo-$S(=O)_2$- en el cual el alquilo es como se define anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo C_1-C_6 alquilo. Los ejemplos incluyen, pro no se limitan a metilosulfonil y etilosulfonil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Alquinilo" como un grupo o parte de un grupo significa que un grupo hidrocarbono alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado preferiblemente que tiene de 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 carbono átomos, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a etinil y propinil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Alquinilooxi" se refiere a un alquinilo-O-grupo en el cual alquinilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquinilooxi preferidos son grupos C_1-C_6 alquinilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es

enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Aminoalquilo" significa un grupo NH_2-alquilo-en el cual el grupo alquilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Aminosulfonil" significa un grupo NH_2-$S(=O)_2$-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Arilo" como un grupo o parte de un grupo denota (i) un monocíclico opcionalmente sustituido, o un policíclico fusionado, carbociclo aromático (una estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos de carbono) preferiblemente que tienen de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos de arilo incluye fenilo, naftil, y similares; (ii) una fracción opcionalmente sustituida de carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturada en el cual un fenilo y un grupo C_{5-7} cicloalquilo o C_{5-7} cicloalquenilo son fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftil, indenil o indanil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Normalmente un grupo arilo es un grupo C_6-C_{18} arilo.

"Ariloalquenilo" significa un grupo arilo-alquenilo-en el cual el arilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ejemplares ariloalquenilo incluye fenilalil. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Ariloalquilo" significa un grupo arilo-alquilo-en el cual las fracciones arilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ariloalquilo preferidos contienen una fracción C_{1-5}alquilo. Los grupos ejemplares de ariloalquilo incluye bencil, fenetilo, 1-naftalenemetilo y 2-naftalenemetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Ariloalquiloxi" se refiere a un grupo arilo-alquilo-O-en el cual el alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Ariloamino" incluye ambos mono-ariloamino y di-ariloamino a menos que se especifique lo contrario. Mono-ariloamino significa un grupo de fórmula ariloNH-, en el

cual arilo es como se define en el presente documento. Di-ariloamino significa un grupo de fórmula $(arilo)_2N$- donde cada arilo puede ser el mismo o diferente y cada uno como se define en el presente documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Ariloheteroalquilo" significa un grupo arilo-heteroalquilo-en el cual las fracciones arilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Arilooxi" se refiere a un grupo arilo–O-en el cual el arilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el arilooxi es un C_6-C_{18}arilooxi, más preferiblemente un C_6-C_{10}arilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Arilosulfonil" significa un arilo-$S(=O)_2$- grupo en el cual el grupo arilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

Un “enlace” es un linaje entre átomos en un compuesto o molécula. El enlace puede ser un enlace simple, un doble enlace, o un triple enlace.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo multicíclico o monocíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y preferiblemente que tiene de 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos cicloalquenilos monocíclicos ejemplares incluye ciclopentenil, ciclohexenil o cicloheptenil. El grupo cicloalquenilo puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. Un grupo cicloalquenilo normalmente es un grupo C_3-C_{12} alquenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Cicloalquilo" se refiere a un monocíclico saturado o fusionado o espiro policíclico, carbociclo preferiblemente que contiene de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. Un grupo cicloalquilo normalmente es un grupo C_3-C_{12} alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Cicloalquiloalquilo" significa un grupo cicloalquilo-alquilo-en el cual las fracciones de

cicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Los grupos ejemplares monocicloalquiloalquilo incluye ciclopropilometilo, ciclopentilometilo, ciclohexilometilo y cycloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Cicloalquiloalquenilo" significa un grupo cicloalquilo-alquenilo-en el cual las fracciones cicloalquilo y alquenilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Cicloalquiloheteroalquilo" significa un grupo cicloalquilo-heteroalquilo-en el cual las fracciones cicloalquilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquilo-O-en el cual el cicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el cicloalquiloxi es un C_1-C_6 cicloalquiloxi. Los ejemplos incluye, pero no son limitados a, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi. El grupo

puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Cicloalquenilooxi" se refiere a un grupo cicloalquenilo-O-en el cual el cicloalquenilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el cicloalquenilooxi es un C_1-C_6 cicloalquenilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

El fracaso del tratamiento se puede definir como una condición en la cual en un nivel de glucosa en la sangre sin ayuno de menos de 200 mg/dl y un nivel de glucosa en la sangre durante el ayuno (carente de comida por al menos 8 horas) de menos de 126 mg/dl se retienen después de la administración del agente en su dosis recomendada.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste de flúor, cloruro, bromuro y yodo. Un grupo haloalquilo normalmente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ en donde cada X es independientemente seleccionada del grupo que consiste en F, Cl, Br y I. En grupos de este tipo, n es normalmente de

1 a 10, más preferiblemente de1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. m es normalmente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. Los ejemplos de haloalquilo incluye fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

"Haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I.

"Halógeno" representa cloruro, flúor, bromuro o yodo.

"Heteroalquilo" se refiere a una cadena recta o ramificada del grupo alquilo preferiblemente que tiene de 2 a 12 carbonos, más preferiblemente 2 a 6 carbonos en la cadena, en el cual uno o más de los átomos de carbono (y culquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno independientemente reemplazados por un grupo heteroatómico seleccionado de S, O, P y NR' donde R' es seleccionado de el grupo que consiste de H, opcionalmente sustituido C_1-

C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo. Los heteroalquilos ejemplares incluye alquilo éteres, alquilo aminas secundaria y terciarias, amidas, sulfuros alquilo, y similares. Los ejemplos de heteroalquilo también incluye hidroxi C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquiloxi C_1-C_6 alquilo, amino C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquiloamino C_1-C_6 alquilo, y di(C_1-C_6 alquilo)amino C_1-C_6 alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heteroalquiloxi" se refiere a un grupo heteroalquilo-O-en el cual heteroalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heteroalquiloxi es un C2-C6heteroalquiloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heteroarilo" ya sea sólo o parte de un grupo que se refiere a grupos que contiene un anillo aromático(preferiblemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como unos átomos de anillo en el anillo aromático con el resto de los átomos del anillo siendo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluye nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Los ejemplos de heteroarilo incluye tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina,

xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazola, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, enotiazina, oxazola, isooxazola, furazano, fenoxazina, 2-, 3-ó 4-piridil, 2-, 3-, 4-, 5-, ó 8-quinolil, 1-, 3-, 4-, ó 5-isoquinolil 1-, 2-, ó 3-indolil, y 2-, ó 3-tienil. Un grupo heteroarilo es normalmente un grupo C_1-C_{18} heteroarilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heteroariloalquilo" significa un grupo heteroarilo-alquilo en el cual las fracciones de heteroarilo y alquilo son como se define en el presente documento. Los grupos heteroariloalquilo preferidos contienen una fracción más baja de alquilo. Los grupos heteroariloalquilo ejemplares incluye piridimetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Heteroariloalquenilo" significa un grupo heteroarilo-alquenilo-en el cual las fracciones heteroarilo y alquenilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si

el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Heteroariloheteroalquilo" significa un grupo heteroarilo-heteroalquilo-en el cual las fracciones heteroarilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Heteroarilooxi" se refiere a un grupo heteroarilo-O-en el cual el heteroarilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heteroarilooxi es un C_1-C_{18}heteroarilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Heterocíclico" se refiere a un sistema saturado, parcialmente no saturado o completamente no saturado de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno como un átomo de anillo. Los ejemplos de las fracciones heterocíclicas incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.

"Heterocicloalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se define en el presente documento

pero que contiene al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalquenilo normalmente es un grupo C_2-C_{12} heterocicloalquenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico, o policíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo es preferiblemente de 3 a 10 miembros, más preferiblemente 4 a 7 miembros. Los ejemplos de los sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluye pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiofuranil, piperidil, piperazil, tetrahidropiranil, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. Un grupo heterocicloalquilo normalmente es un grupo C_2-C_{12}heterocicloalquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión.

"Heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-alquilo-en el cual las fracciones heterocicloalquilo y alquilo son como se define en el presente documento. Los grupos ejemplares heterocicloalquiloalquilo incluye (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil) metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si

el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

"Heterocicloalquiloalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-alquenilo-en el cual las fracciones heterocicloalquilo y alquenilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

"Heterocicloalquiloheteroalquilo" significa un grupo heterocicloalquilo-heteroalquilo-en el cual las fracciones heterocicloalquilo y heteroalquilo son como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

"Heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-O-en el cual el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heterocicloalquiloxi es un C_1-C_6 heterocicloalquiloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Heterocicloalquenilooxi" se refiere a un grupo heterocicloalquenilo-O-en el cual el heterocicloalquenilo es como se define en el presente documento. Preferiblemente el heterocicloalquenilooxi es un C_1-C_6 Heterocicloalquenilooxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un grupo OH. Un grupo hidroxialquilo normalmente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. En grupos de este tipo n es normalmente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3. x es normalmente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3.

"Sulfinil" significa un grupo R-S(=O)-en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Sulfinilamino" significa un grupo R-S(=O)-NH-en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

"Sulfonil" significa un grupo R-S(=O)$_2$- en el cual el grupo R puede ser un grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de sulfuro.

"Sulfonilamino" significa un grupo R-S(=O)$_2$-NH-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Si el grupo es un grupo terminal es enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

Se entiende que incluye en la familia de los compuestos de Fórmula (I) son formas isoméricas que incluyen diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en un isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z. Se entiende que algunas formas isoméricas tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos pueden ser separados por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica. Para esos compuestos donde hay una posibilidad de isomería

geométrica el solicitante ha dibujado el isómero para que el compuesto que está pensado para ser aunque será apreciado que el otro puede ser el asignado estructural correcto.

Algunos de los compuestos de las modalidades divulgadas pueden existir como un estereoisómero, racematos, y/o mezclas de los enantiómeros y/o diastereómeros simples. Todos los estereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos, tienen la intención de estar dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada

Adicionalmente, la Fórmula (I) tiene la intención de cubrir, donde sea aplicable, las formas solubles así como no solubles de los compuestos. Así, cada fórmula incluye los compuestos que tiene la estructura indicada, que incluye las formas hidratadas así como no hidratadas.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen ácidos farmacéuticamente aceptables con adición de sales y base con adición de sales. Ácidos farmacéuticamente aceptables con adición de sales adecuados de los compuestos de Fórmula (I) puede ser preparado de un ácido inorgánico o un ácido orgánico Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido hidroclórico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos

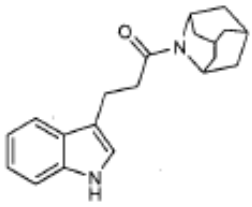
orgánicos apropiados pueden ser seleccionados de ácidos orgánicos de clases alifático, cicloalifático, aromático, heterocíclico carboxílico y sulfónico, los ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propanóico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilo sulfónico, arilosulfónico. Información adicional de sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de los agentes que son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que los compuestos, agentes y sales creativos puede existir en diferentes formas cristalina o polimórficas, todos los cuales tienen la intención de estar dentro del alcance de la presente invención y la fórmula específica.

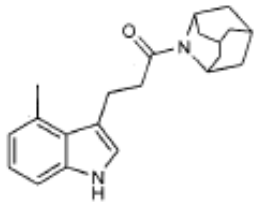
"Profármaco" significa un compuesto que se somete a una transformación a un compuesto de fórmula (I) dentro del sistema biológico, usualmente por medio de la metabólica significa (por ejemplo por hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil puede ser transformado por hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora. Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos,

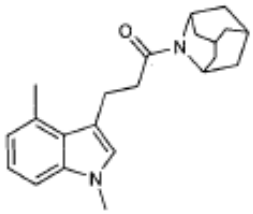
oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanesulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilosulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede ser transformado por medio de hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora. (Los ejemplos de profármacos éster son aquellos descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). De forma similar, un profármaco acil de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino que puede ser transformado por medio de hidrólisis *in vivo* a la molécula progenitora (Muchos ejemplos de los profármacos para estos y otro grupos funcionales, son descritos en Prodrugs: Challenges y Rewards (Parts 1 y 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J Tilley; Springer, 2007).

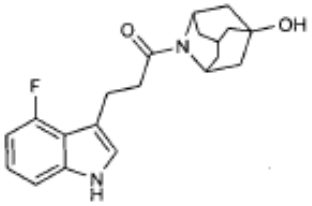
El término "cantidad efectiva terapéuticamente" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para un beneficio efectivo o resultados clínicos deseables. Una cantidad efectiva puede ser administrada en una o más administraciones. Una cantidad efectiva es normalmente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir, alentar o retrasar la progresión del estado de la enfermedad.

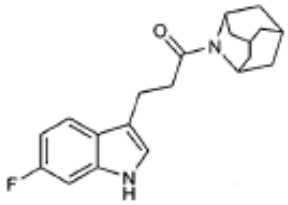
Compuestos específicos de la invención incluyen lo siguiente:

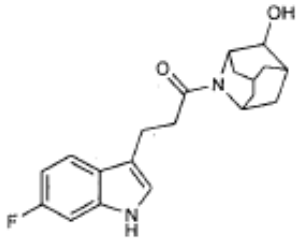


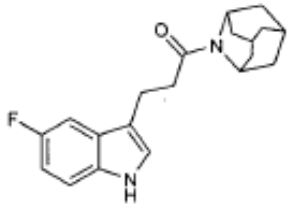


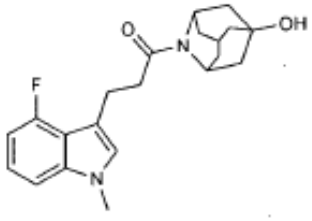


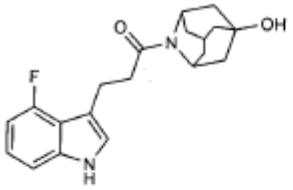
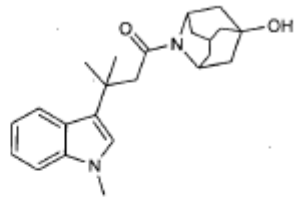
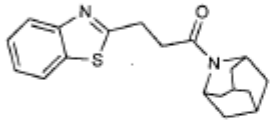
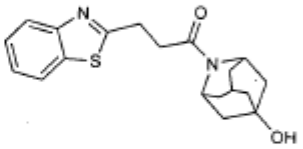
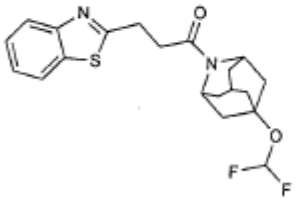
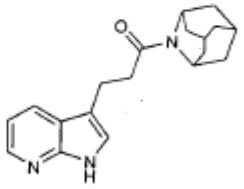
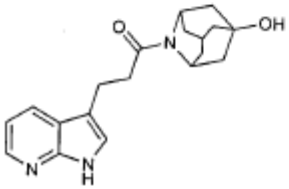
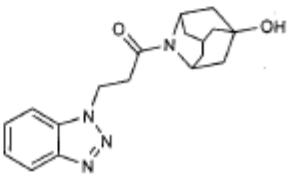
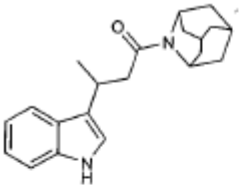
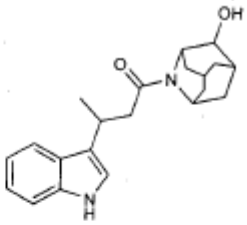
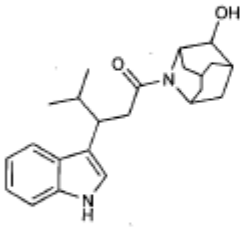
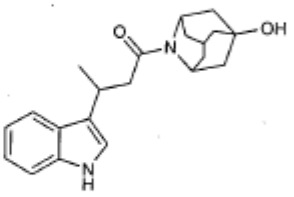
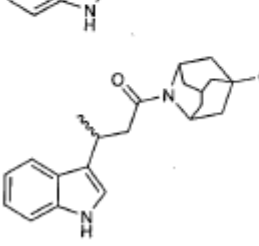


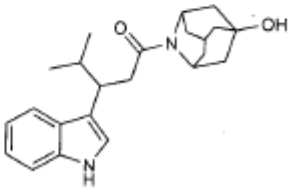


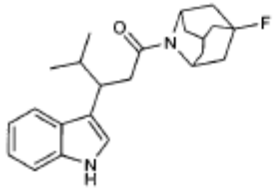
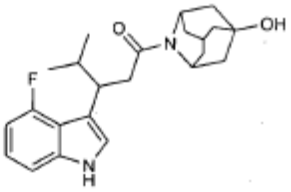
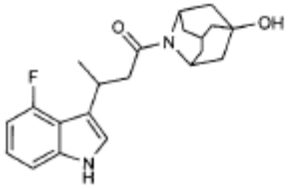
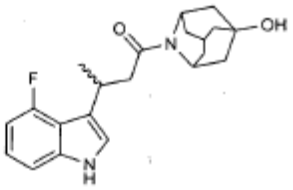
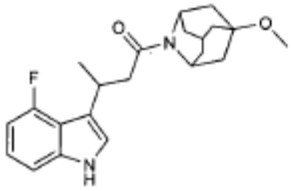
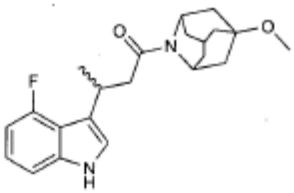
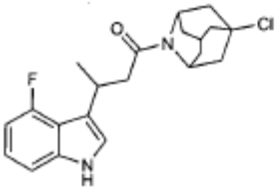
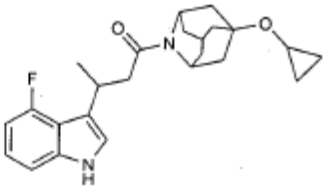
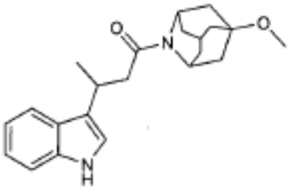
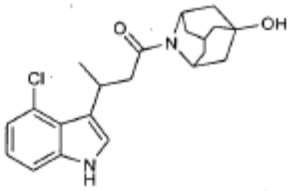
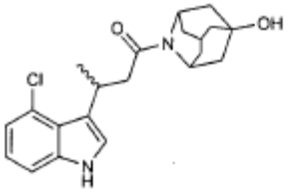
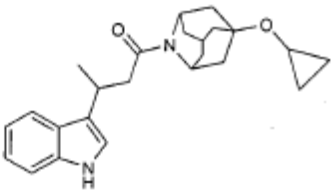
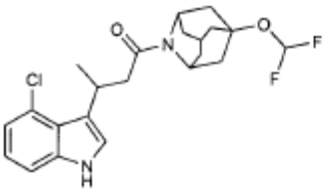
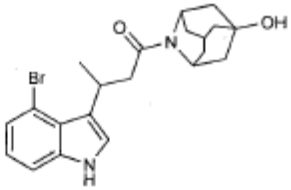


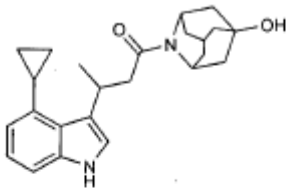
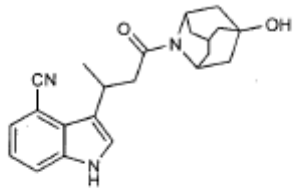
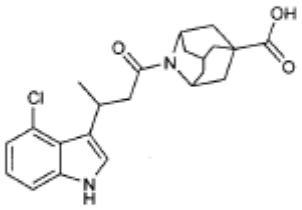
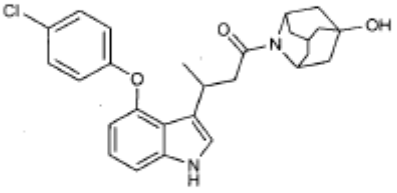
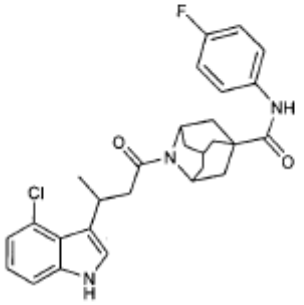
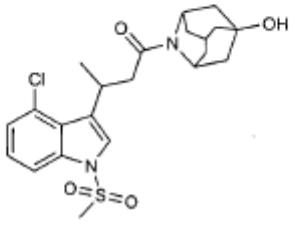
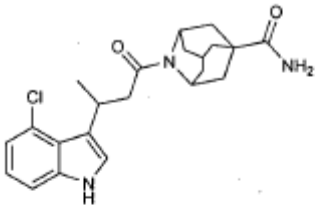
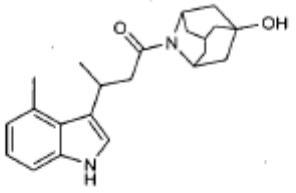
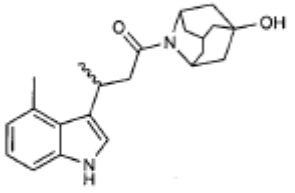
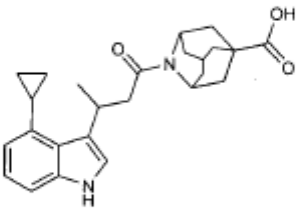
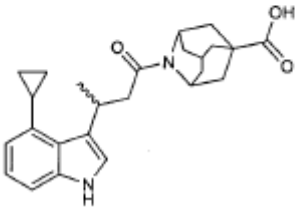
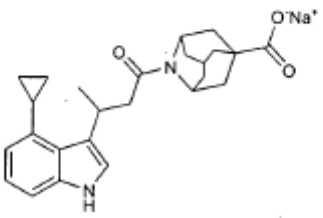


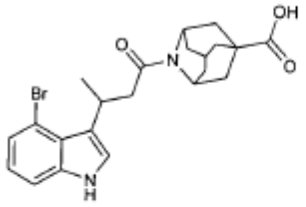
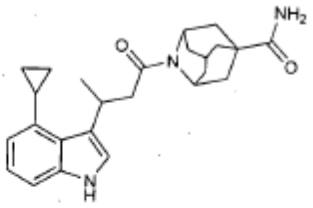
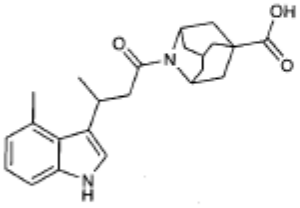
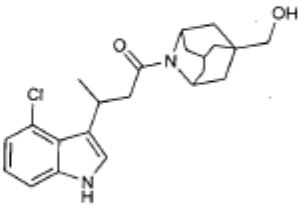
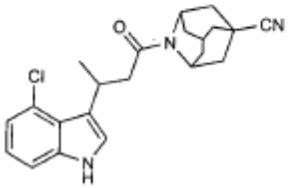
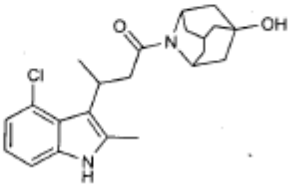
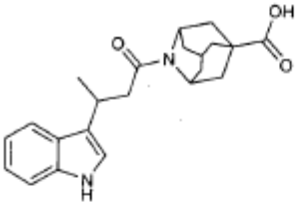
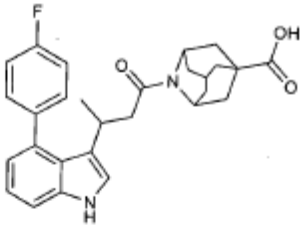
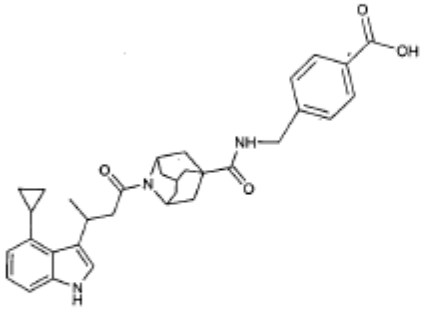
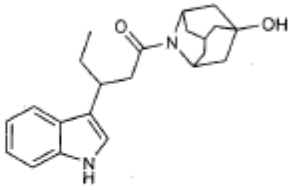
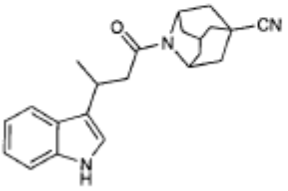
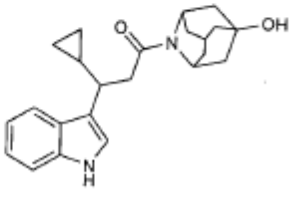


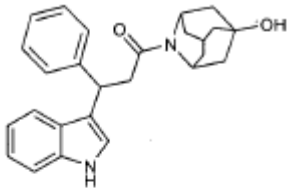
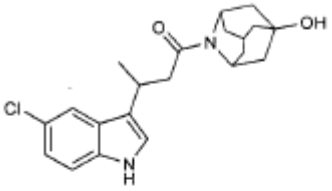
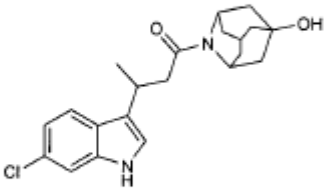
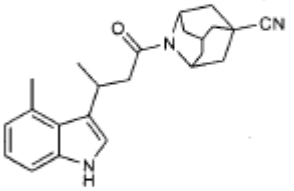
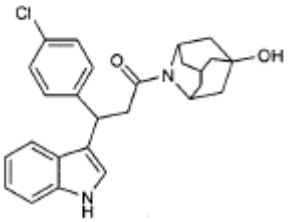
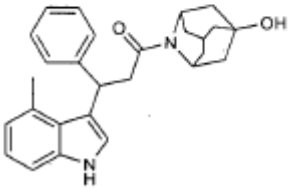
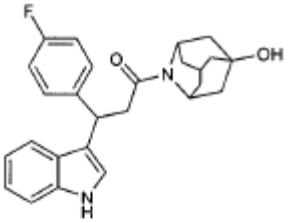
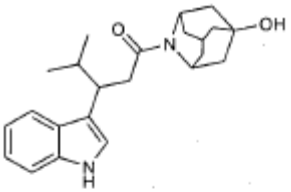
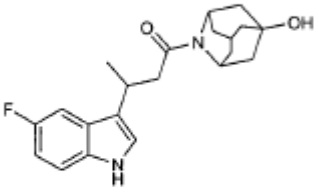
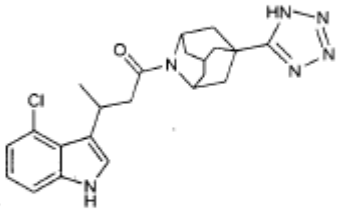
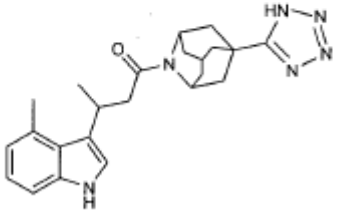
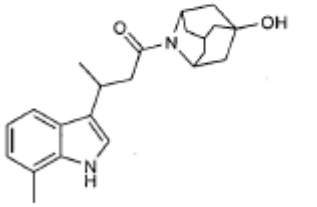
















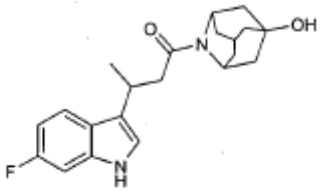
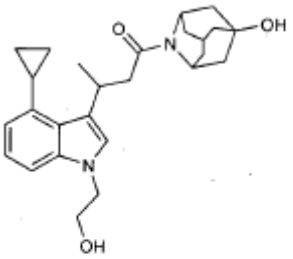
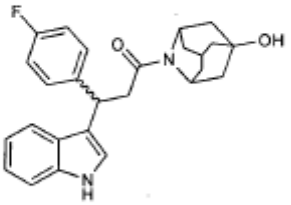
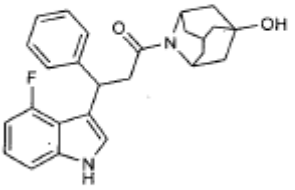
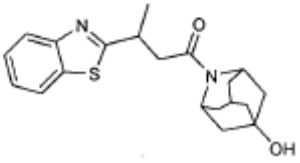
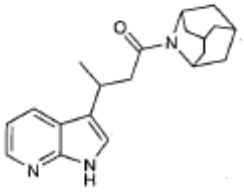
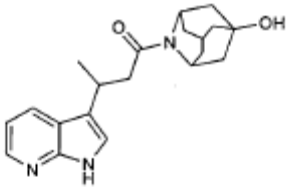
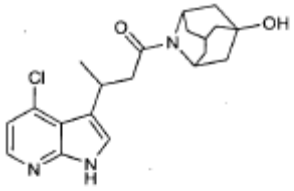
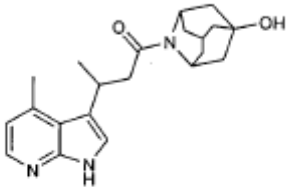
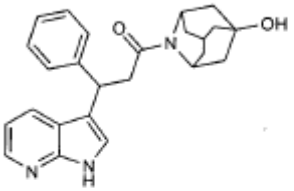
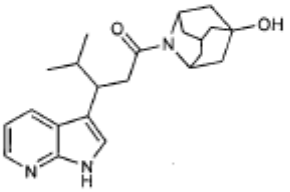
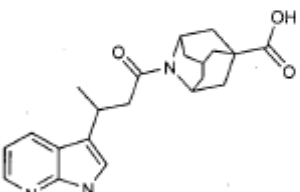
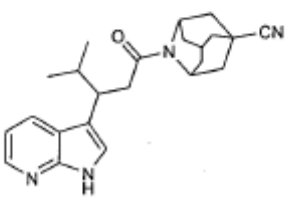
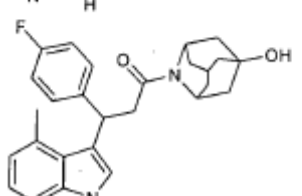















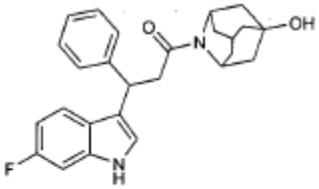
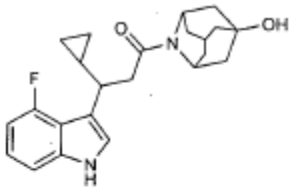
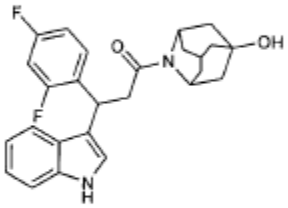
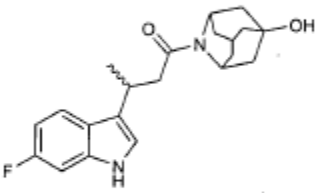
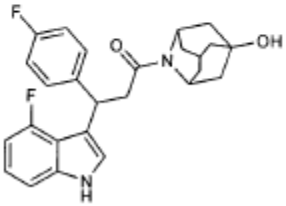
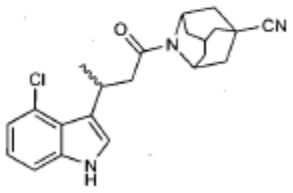
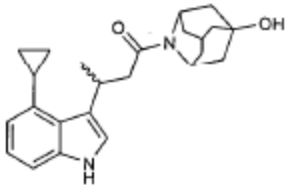
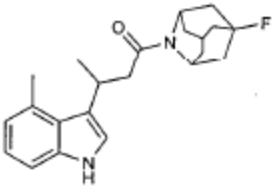
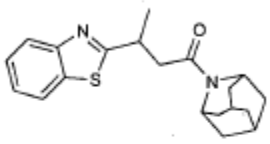
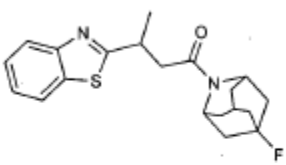
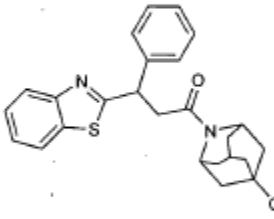
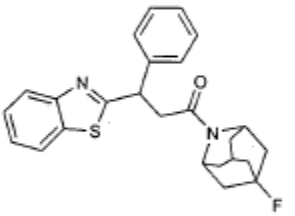
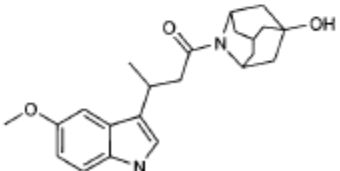
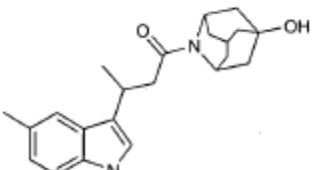













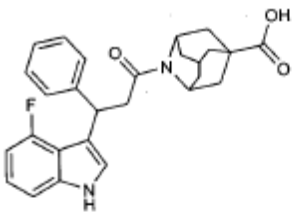
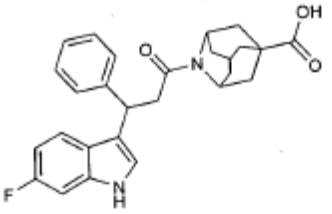
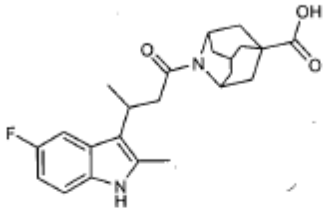
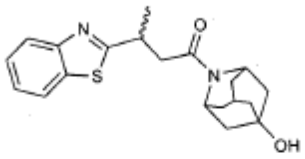
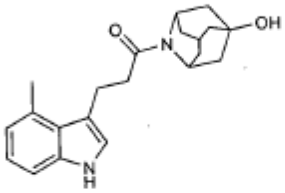
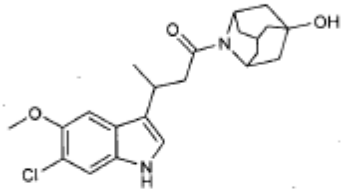
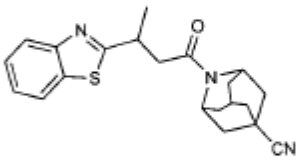
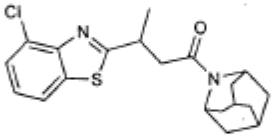
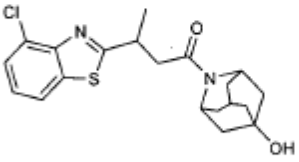
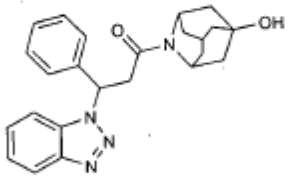
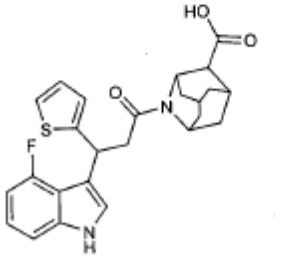
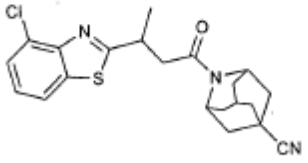
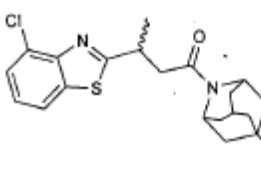
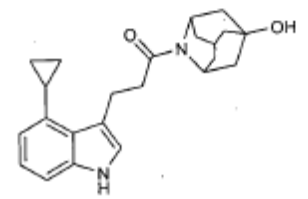













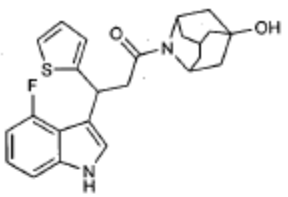
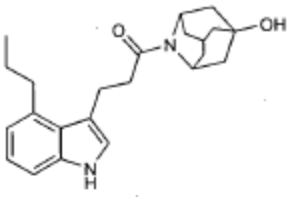
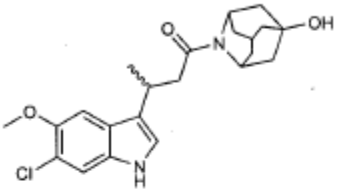
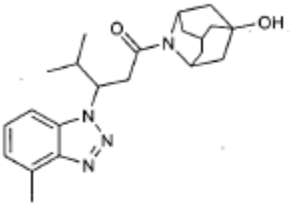
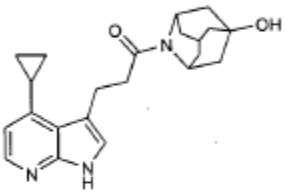
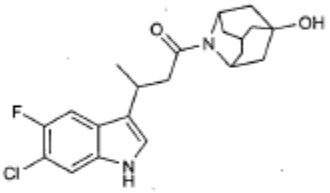
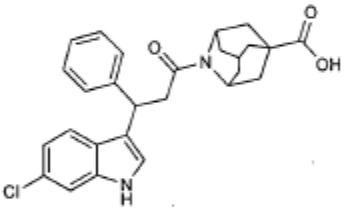
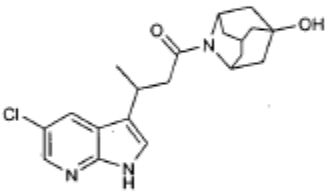
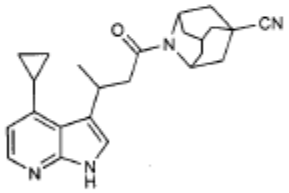
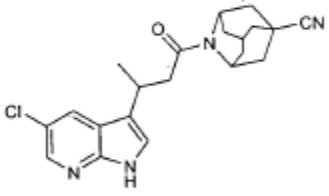
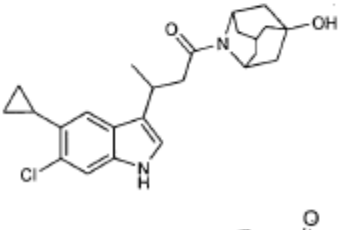
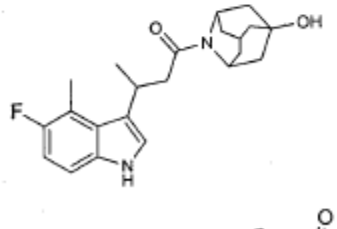
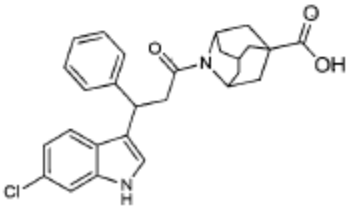
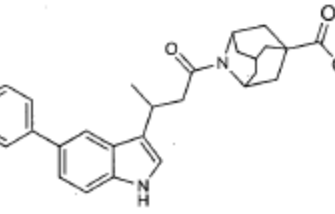
25

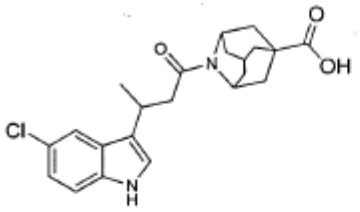
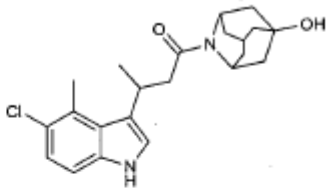
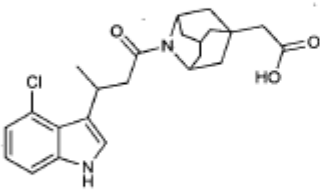
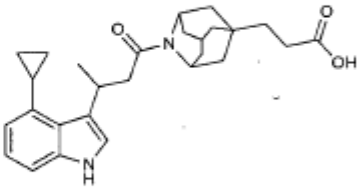
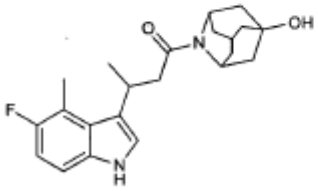
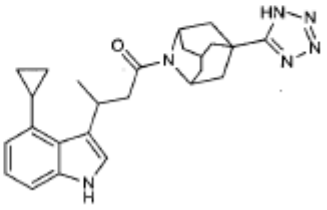
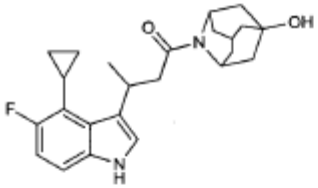
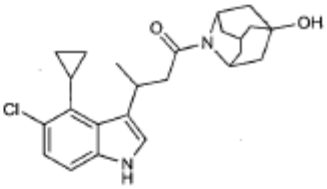
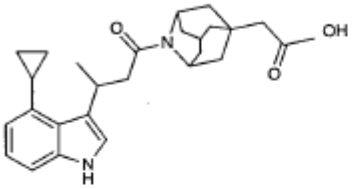
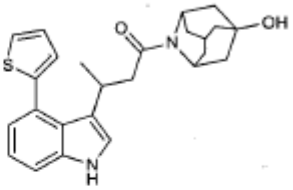
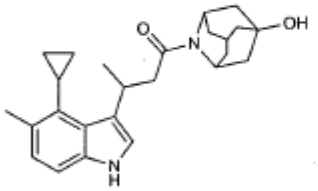
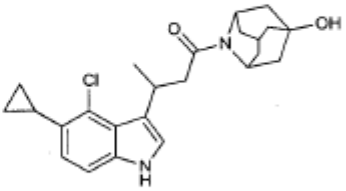
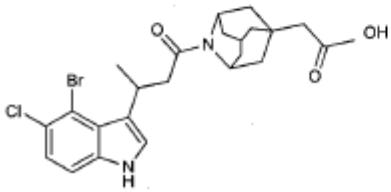
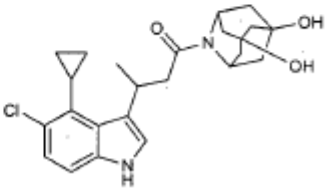















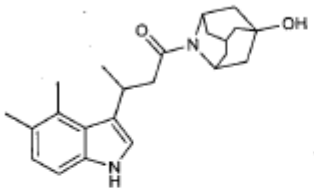
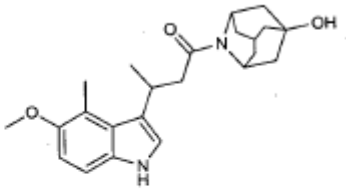
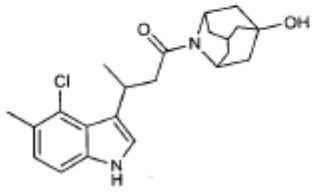
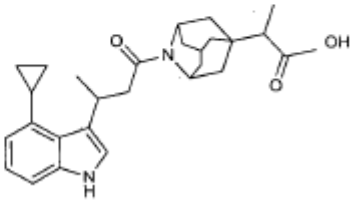
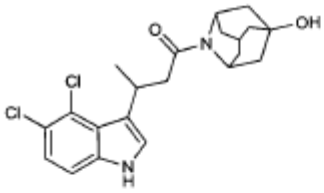
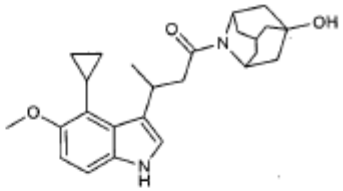
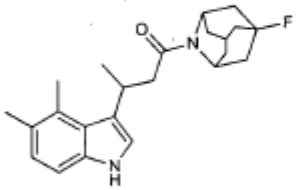
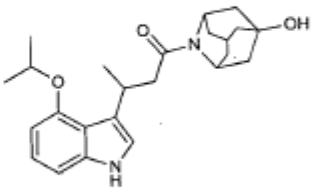
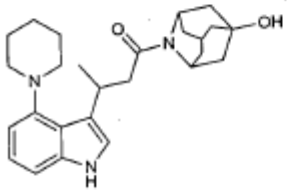
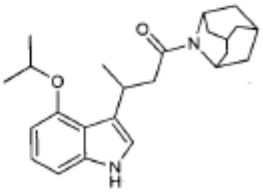
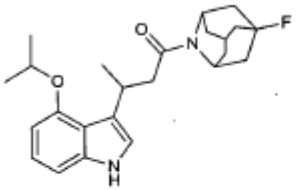
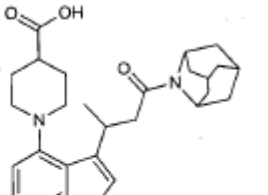















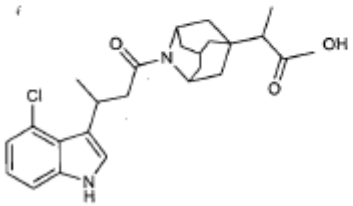
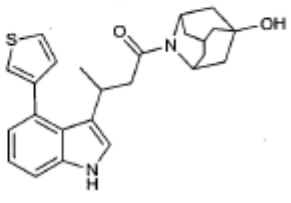
25

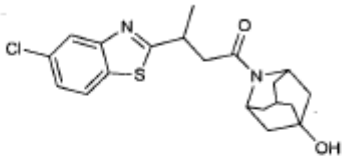
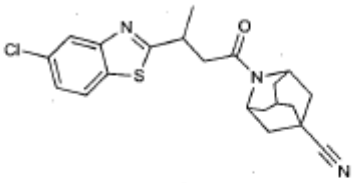
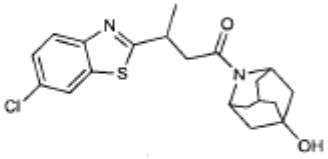
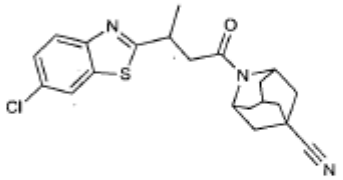
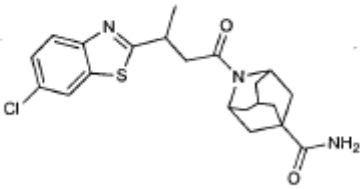
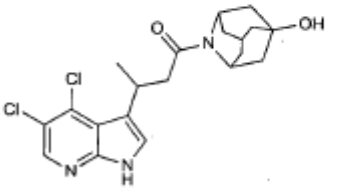
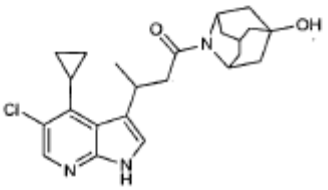
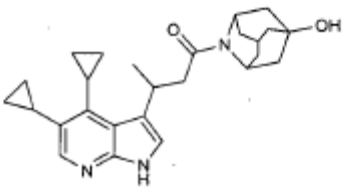
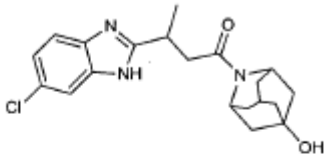
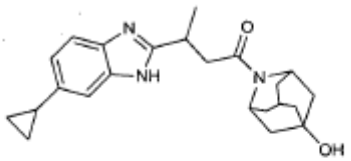
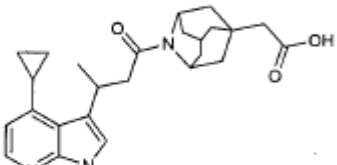
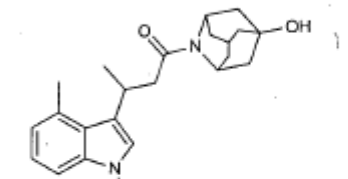
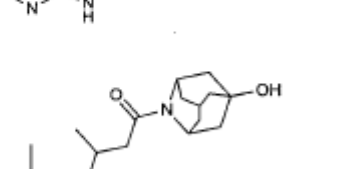
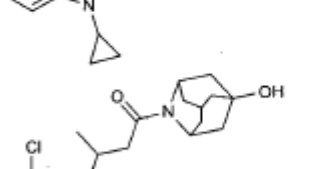
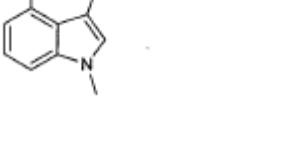
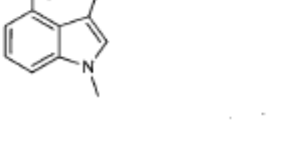















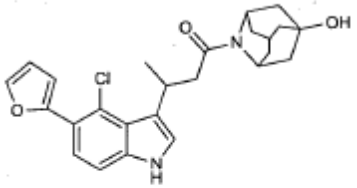
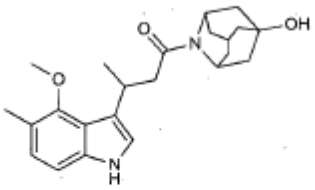
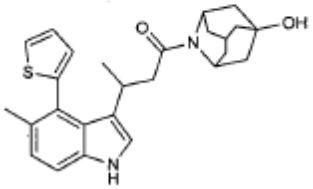
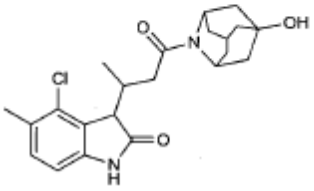
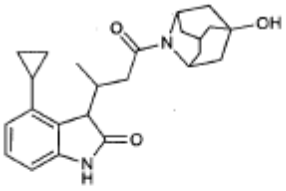
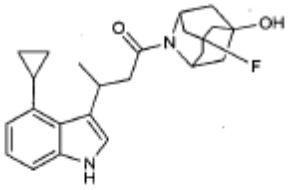
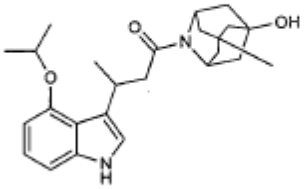
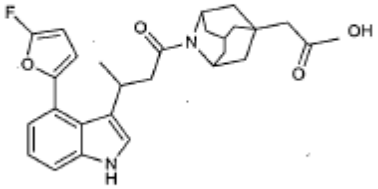
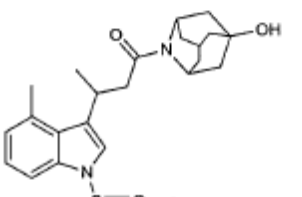
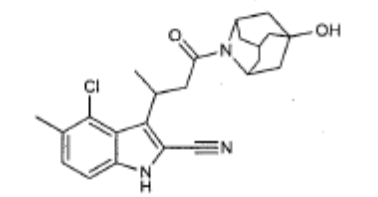















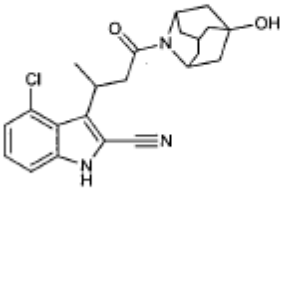
25

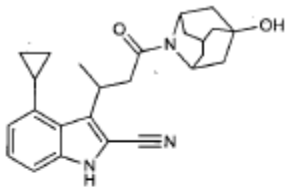
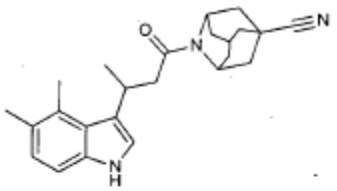
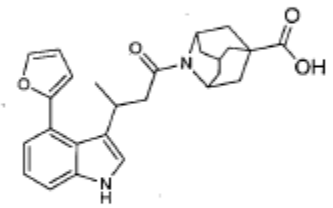
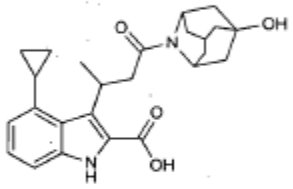
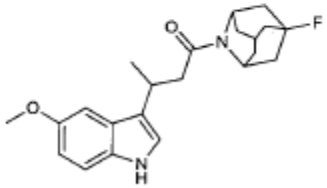
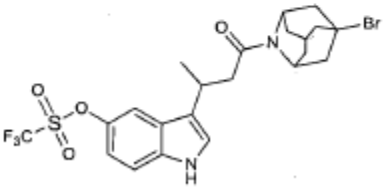
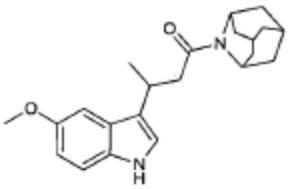
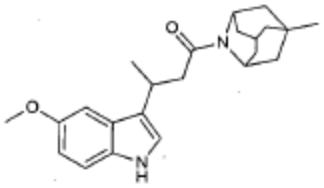
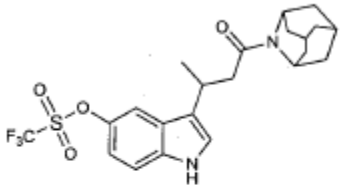
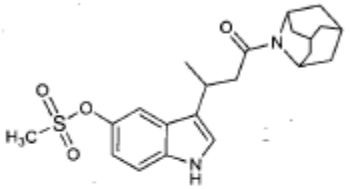
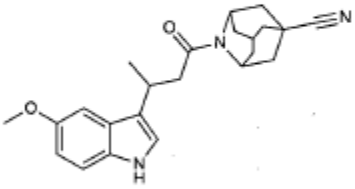
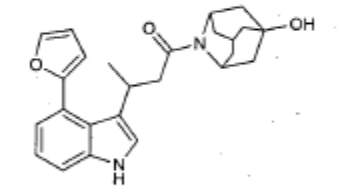













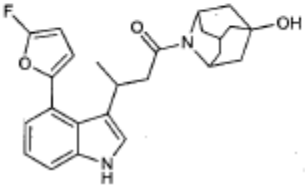
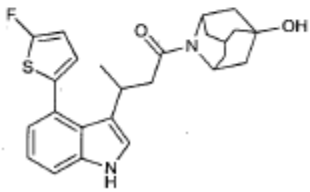



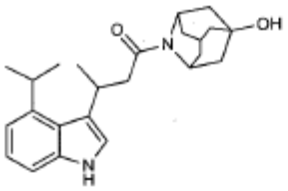
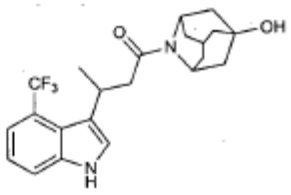
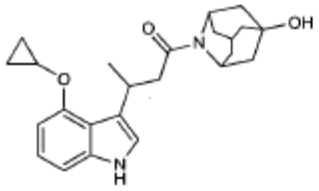
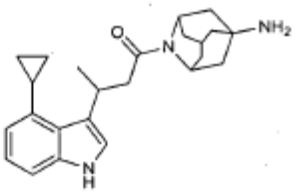
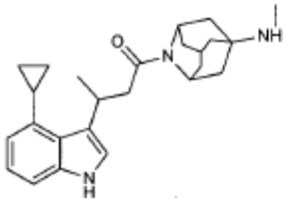
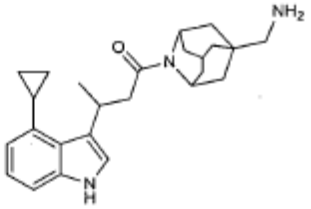
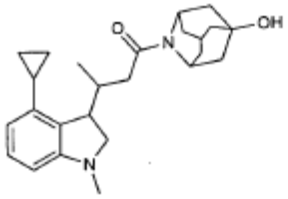
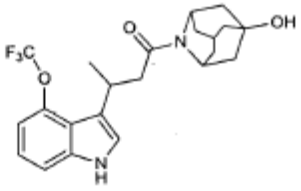
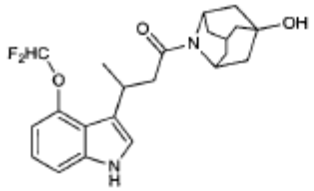
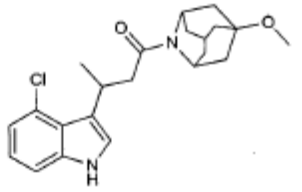
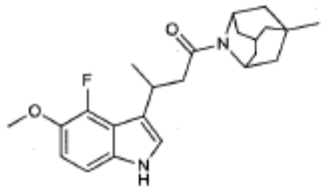
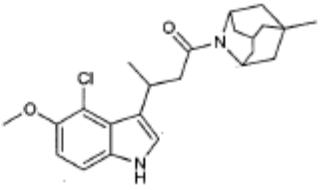
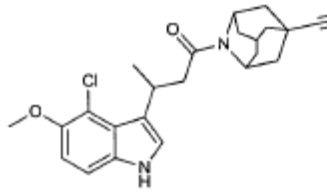
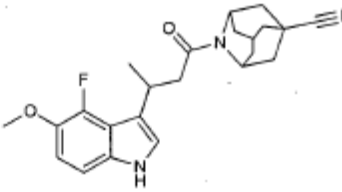

















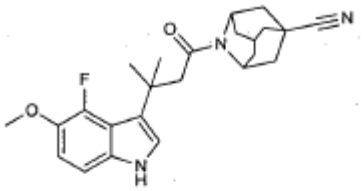
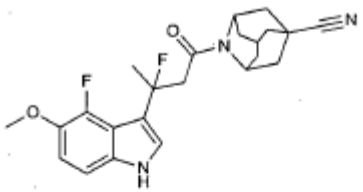
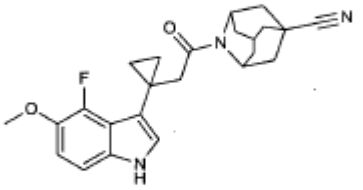
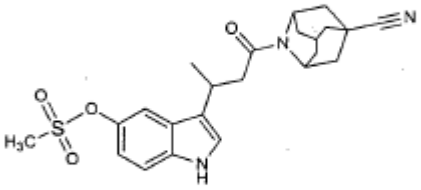
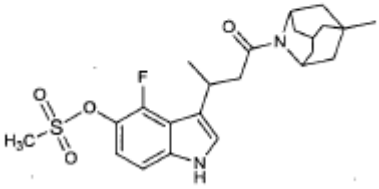
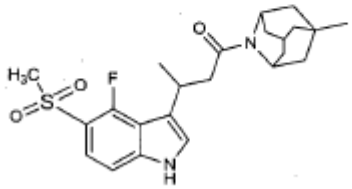
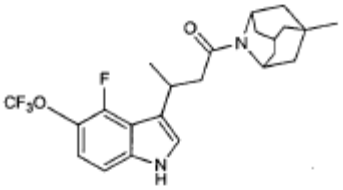
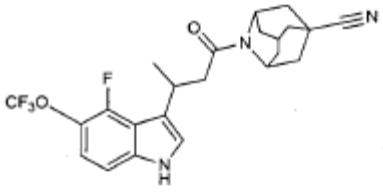
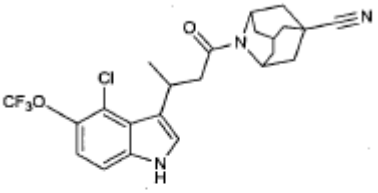
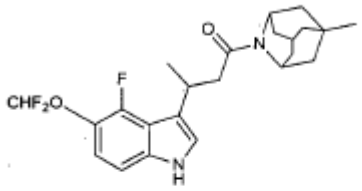
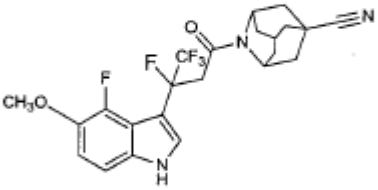
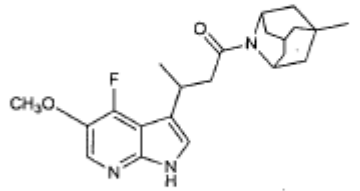
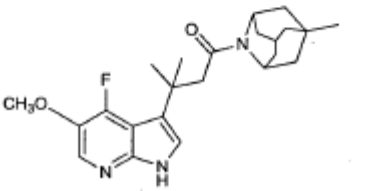
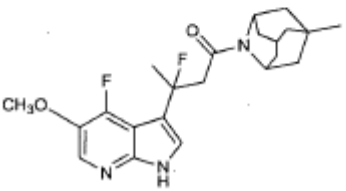


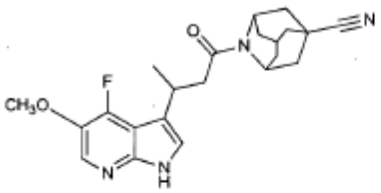
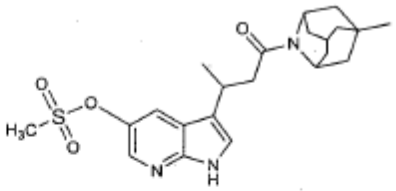
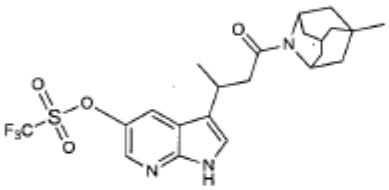
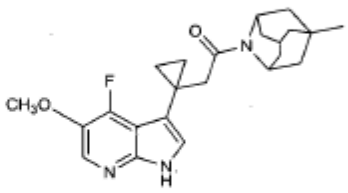
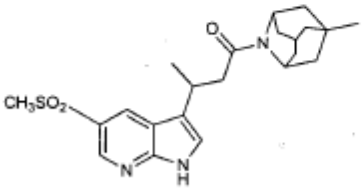
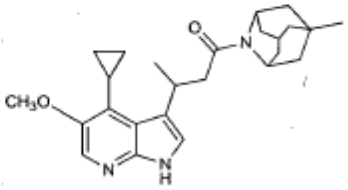
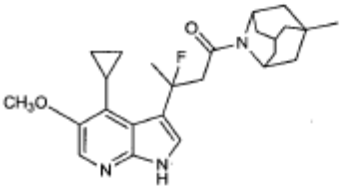
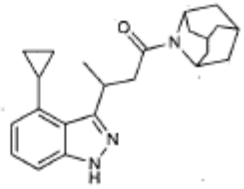
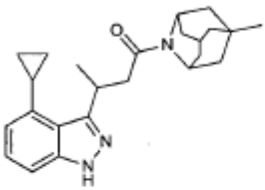
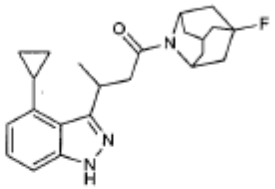
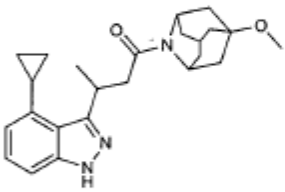
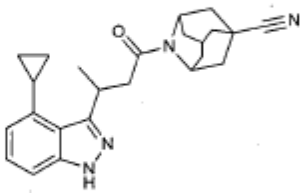
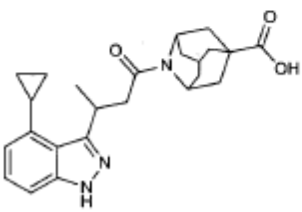
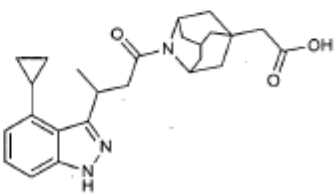



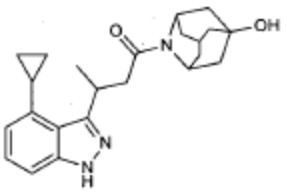
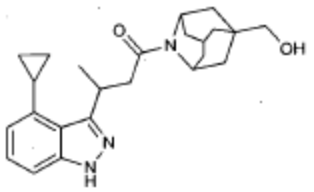
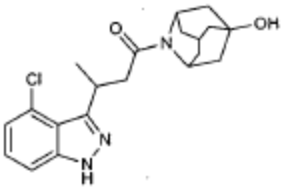
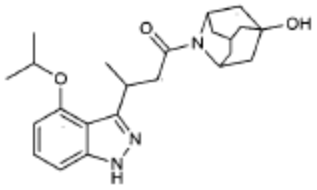
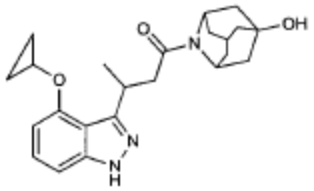
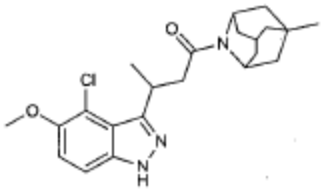
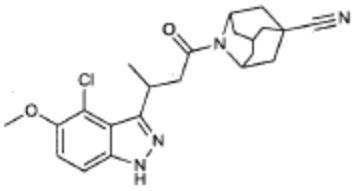
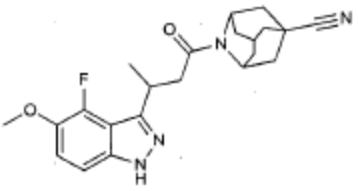
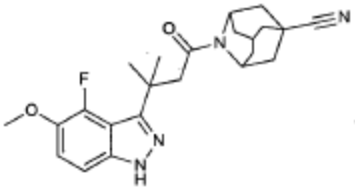
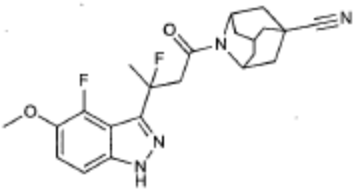
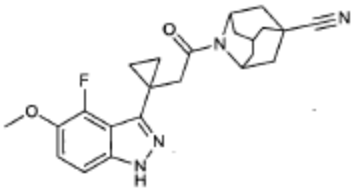
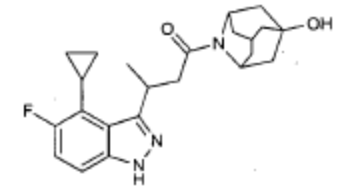
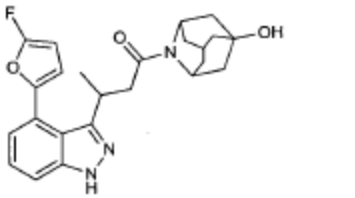















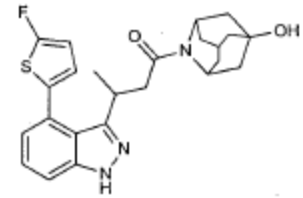
25

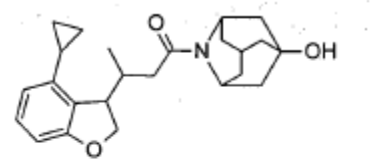
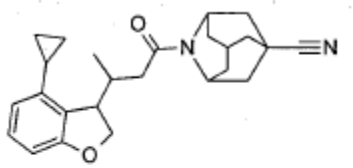
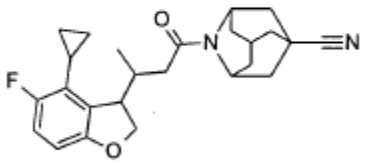
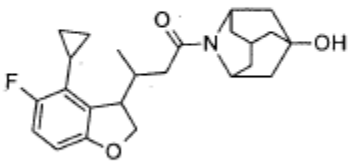
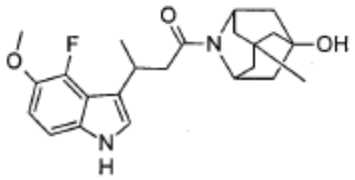
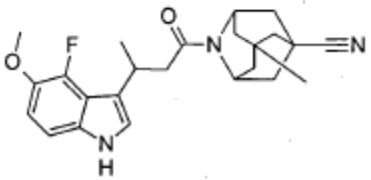
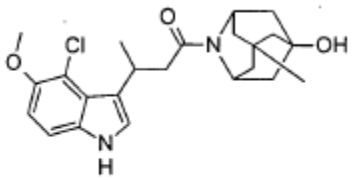
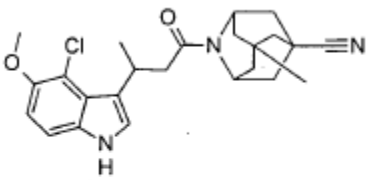
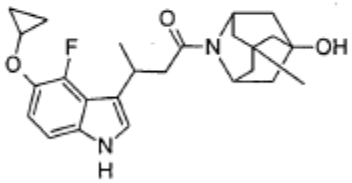
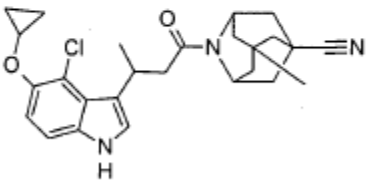
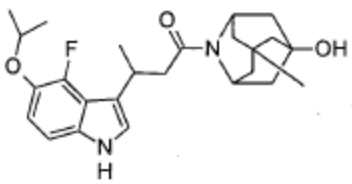
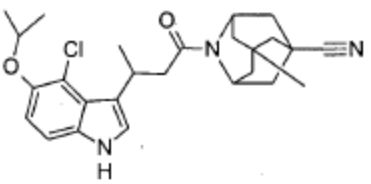
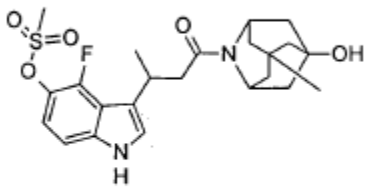
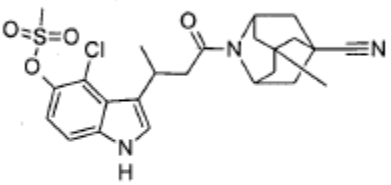
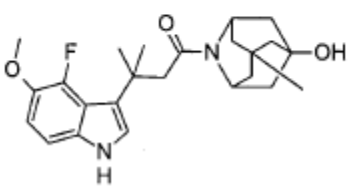
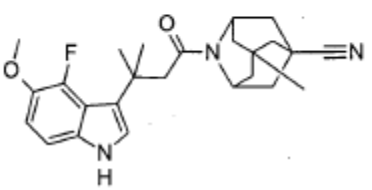















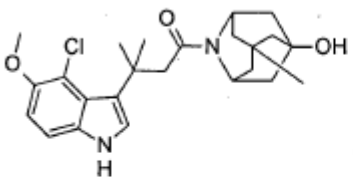
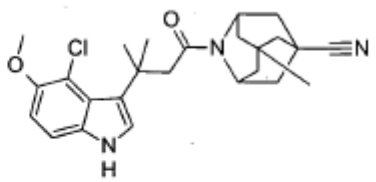
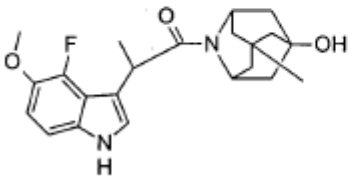
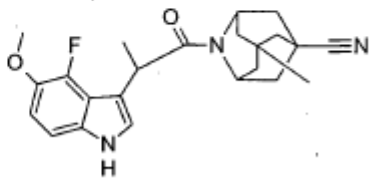
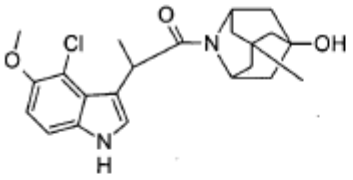
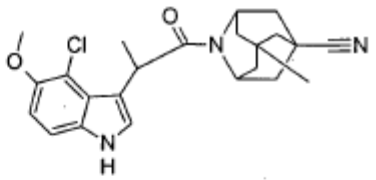
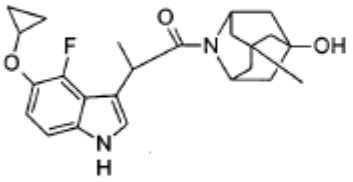
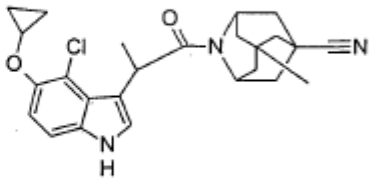
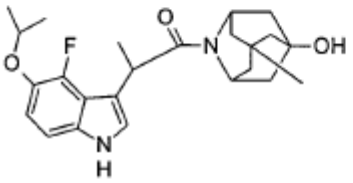
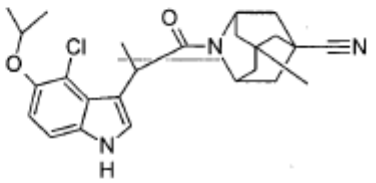
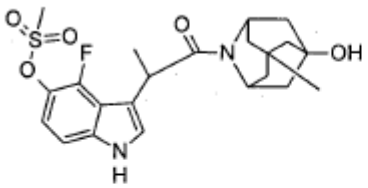
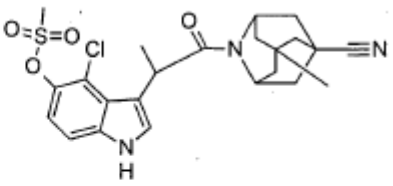
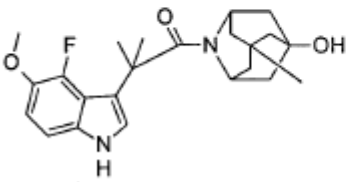
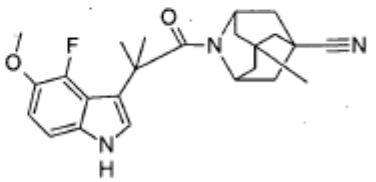
25

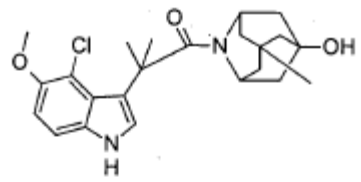
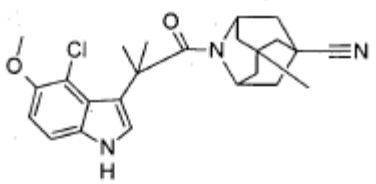
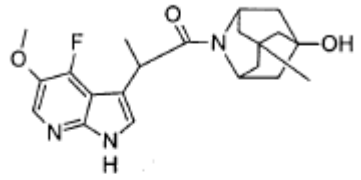
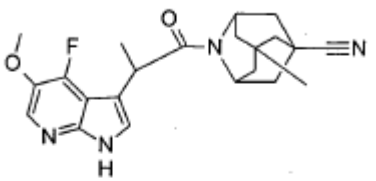
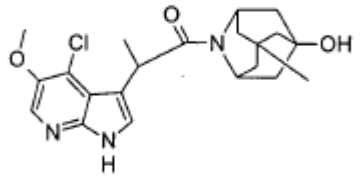
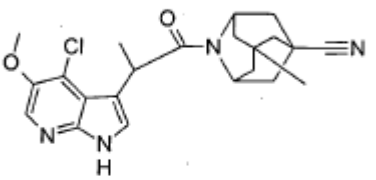
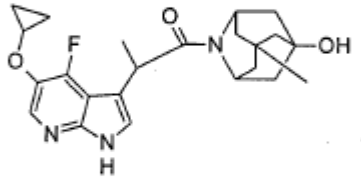
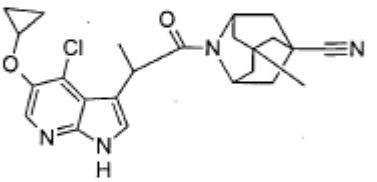
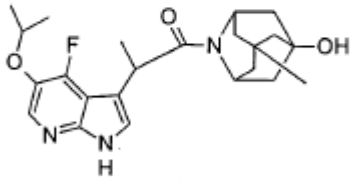
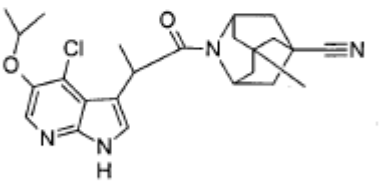
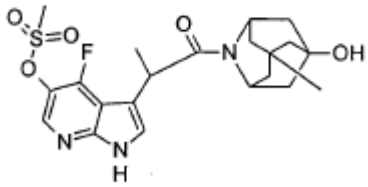
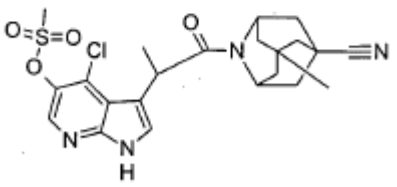
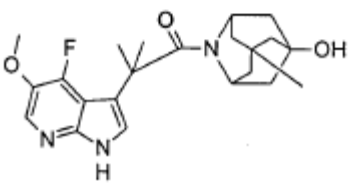
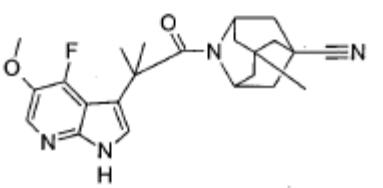















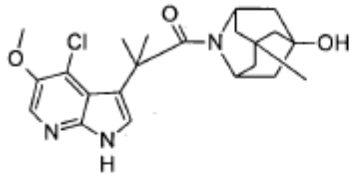
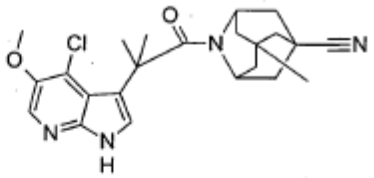
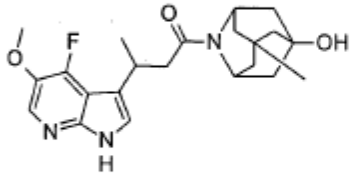
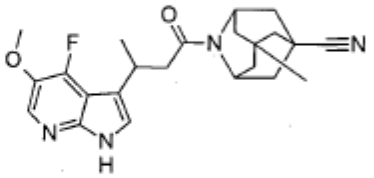
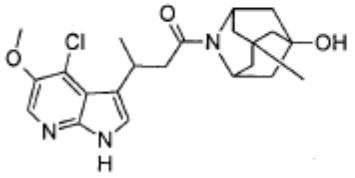
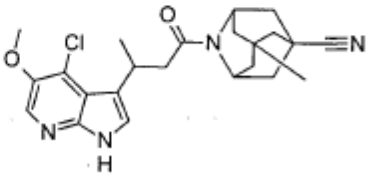
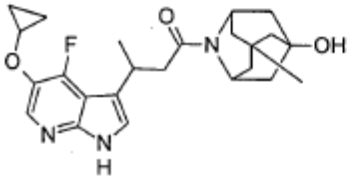
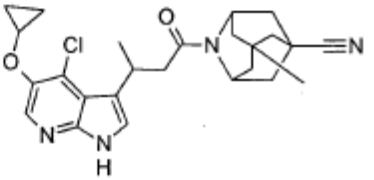
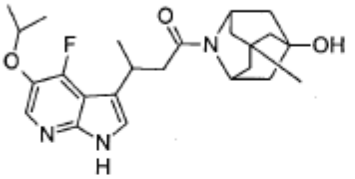
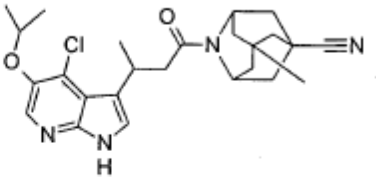
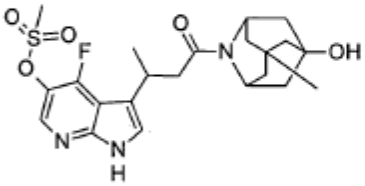
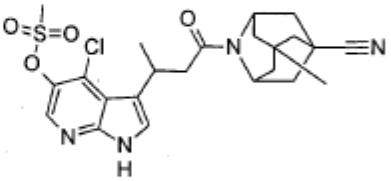
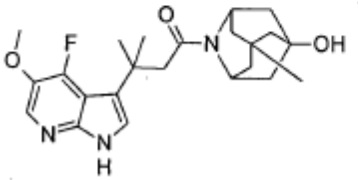
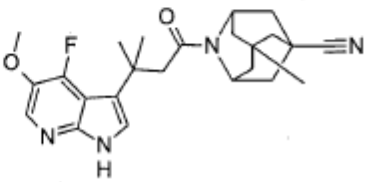


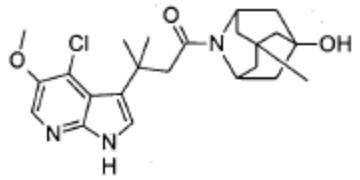

















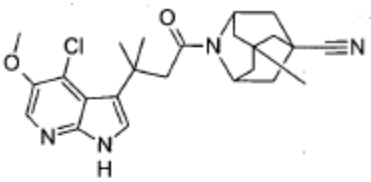















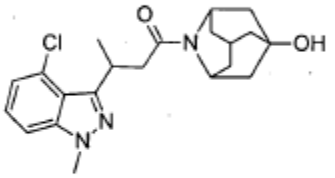















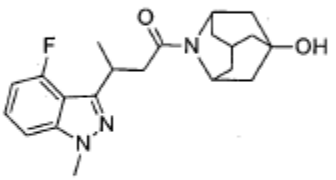
25

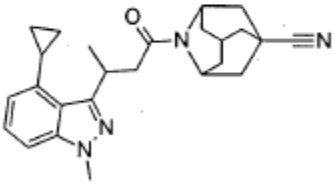















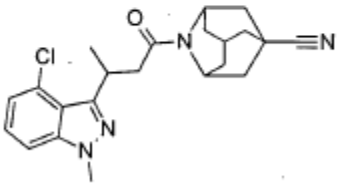


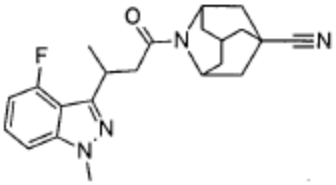


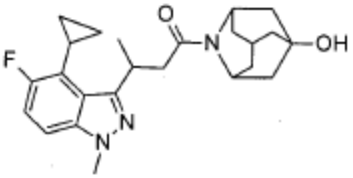


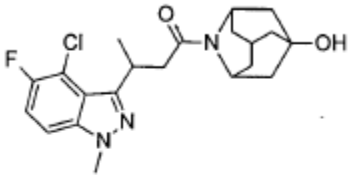


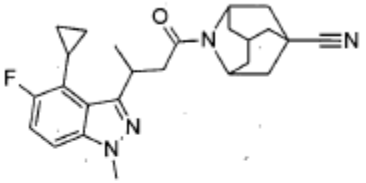


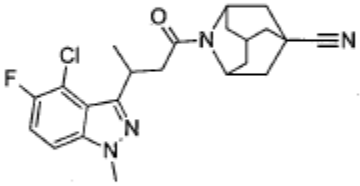


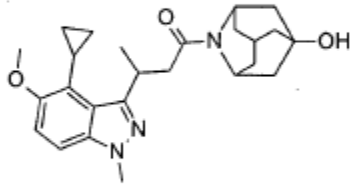


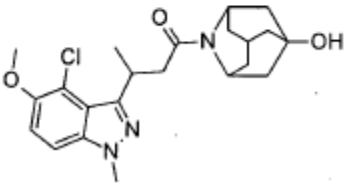


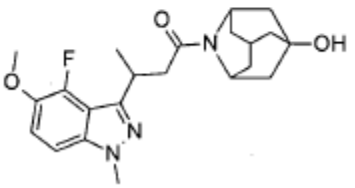


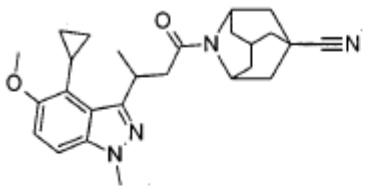
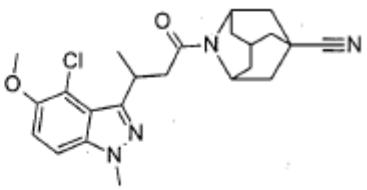
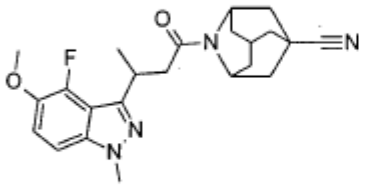
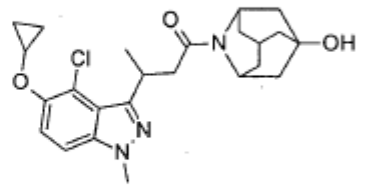
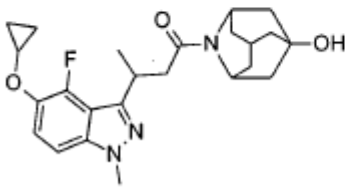
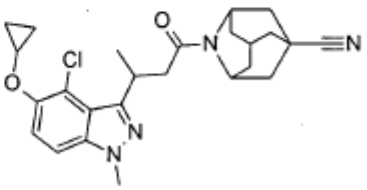
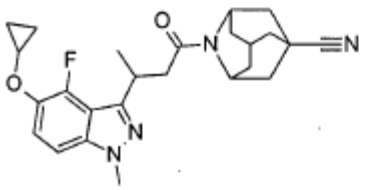
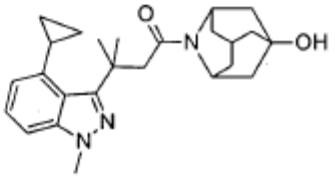
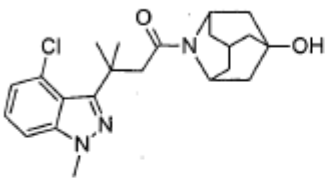
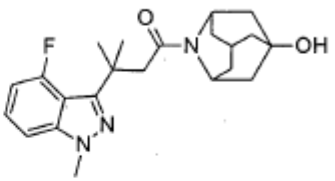
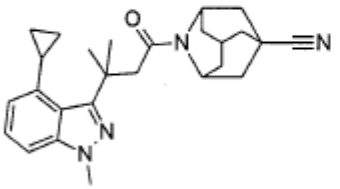
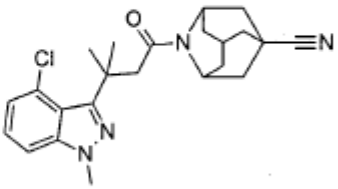
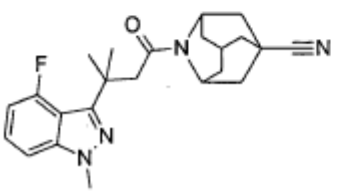
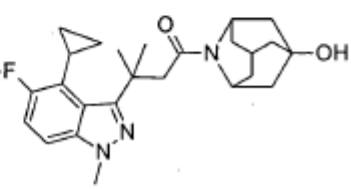


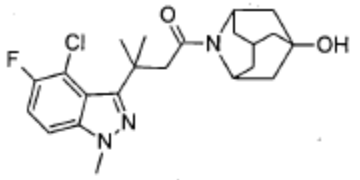
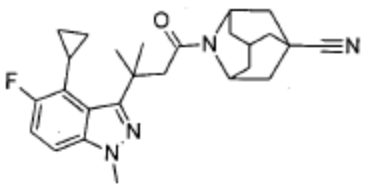
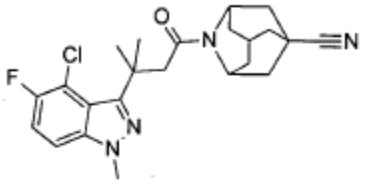
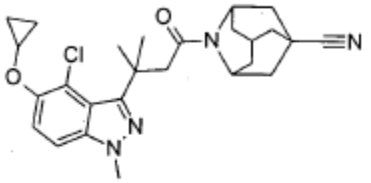
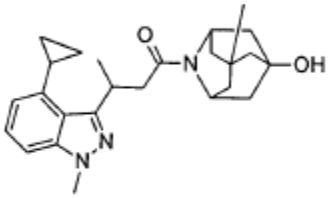
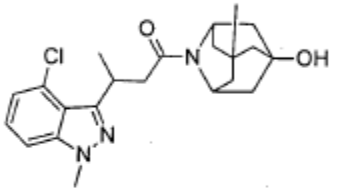
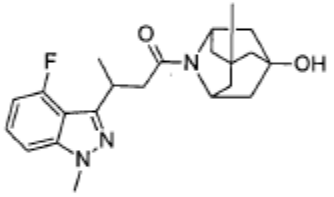
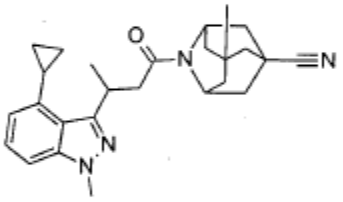
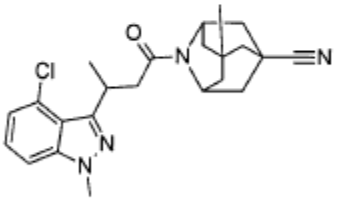
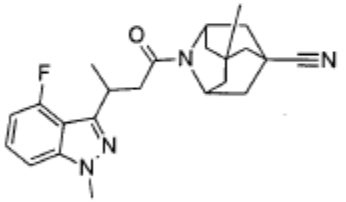
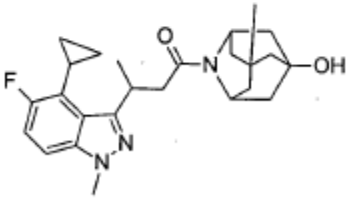
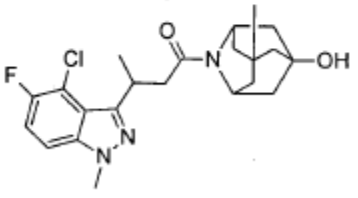
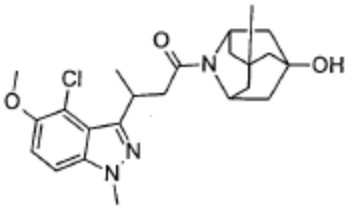
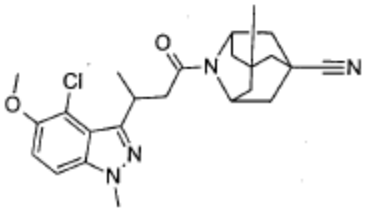


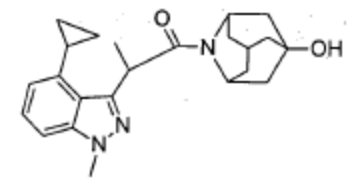
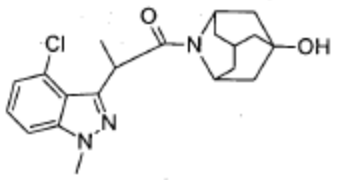
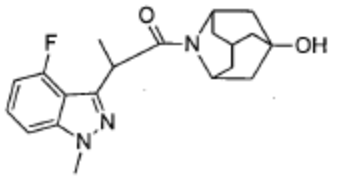
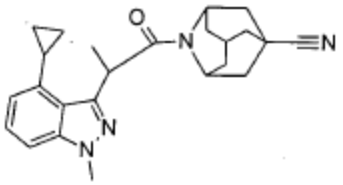
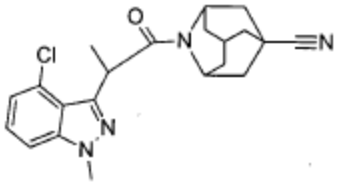
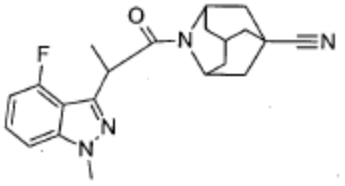
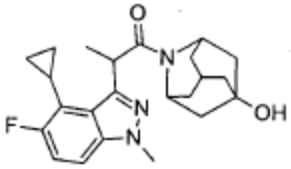
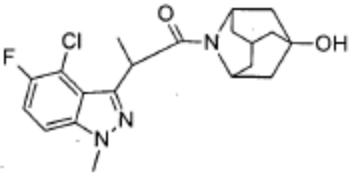
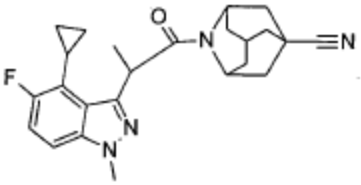
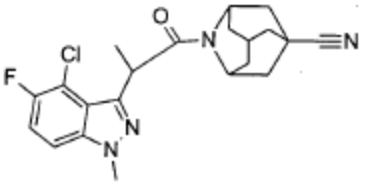
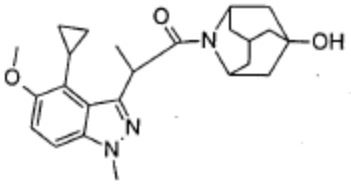
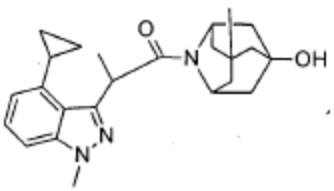
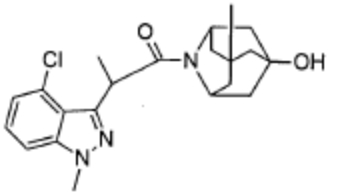
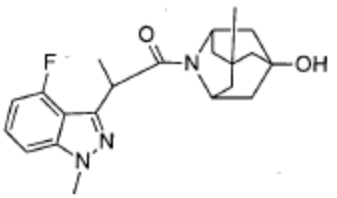




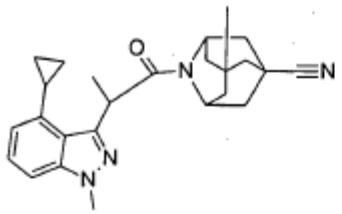


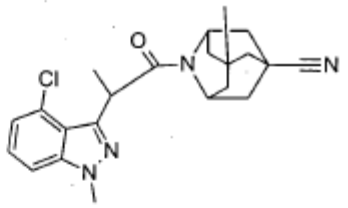















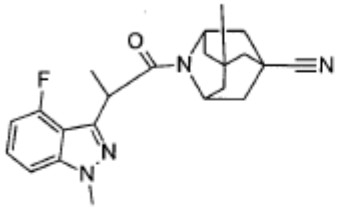















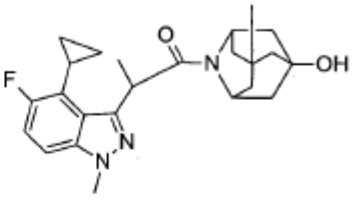















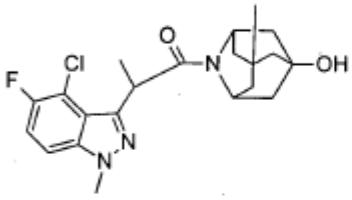
25

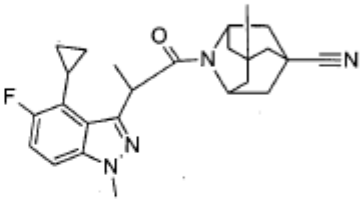


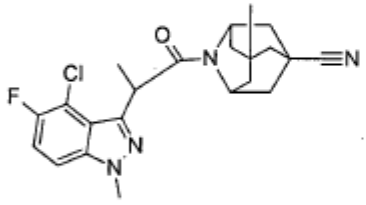


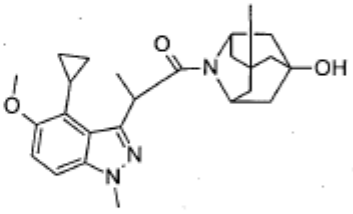


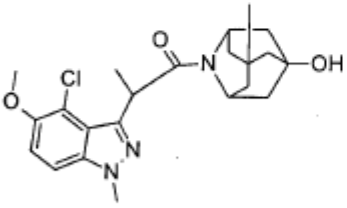


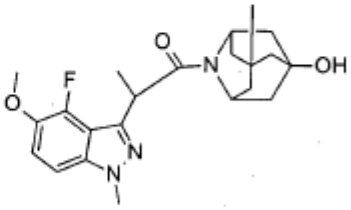


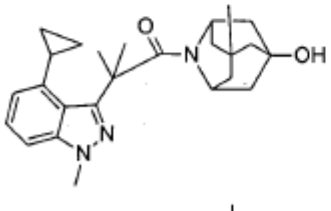


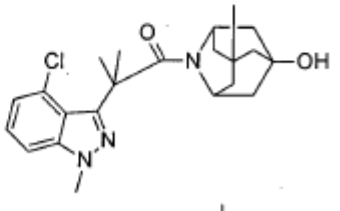


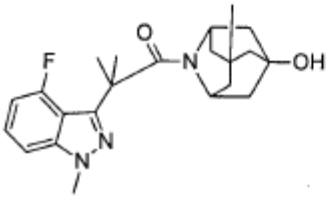


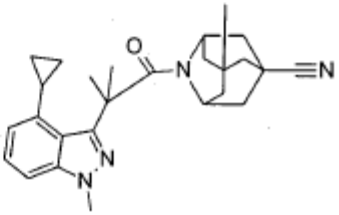


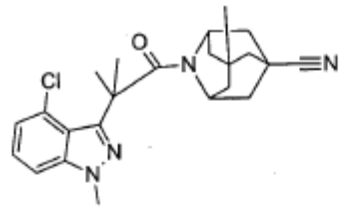
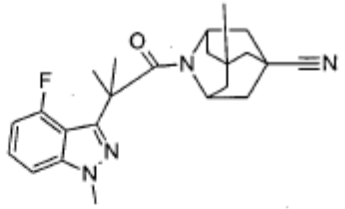
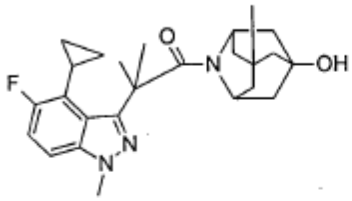
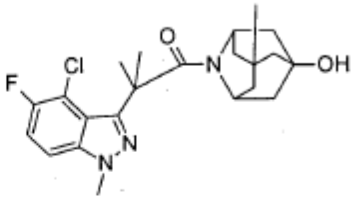
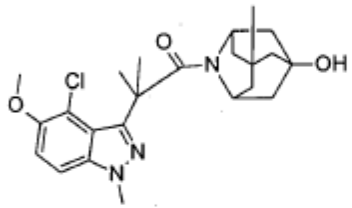
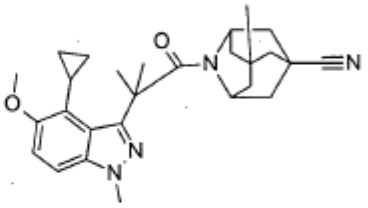
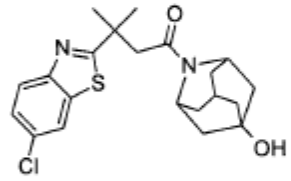
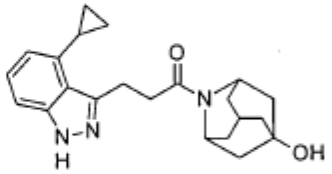
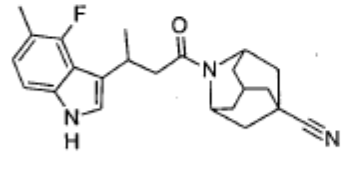
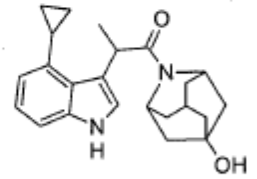
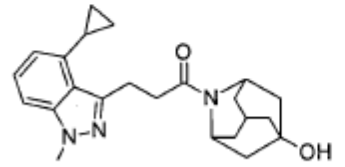
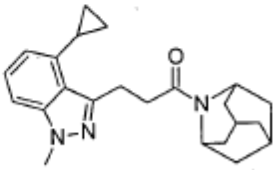
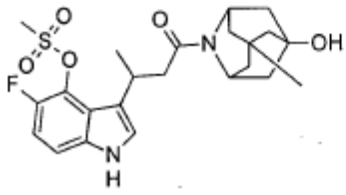
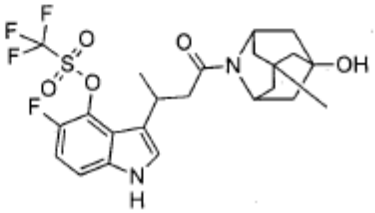


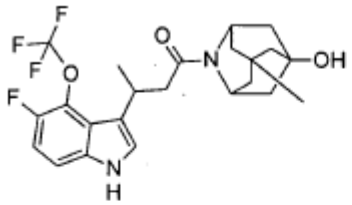
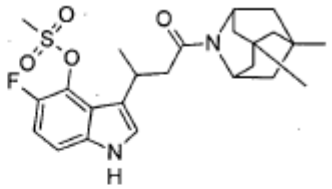
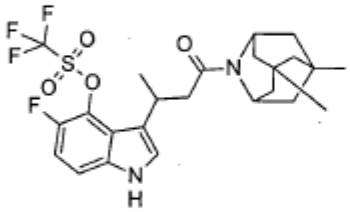
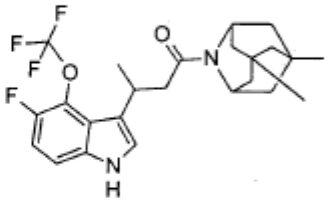
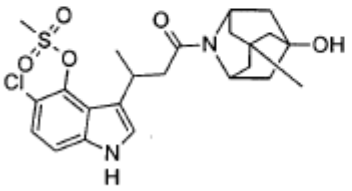
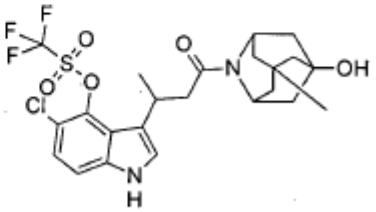
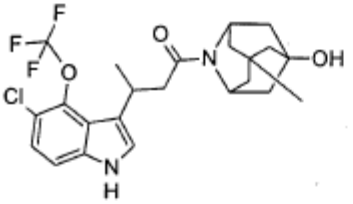
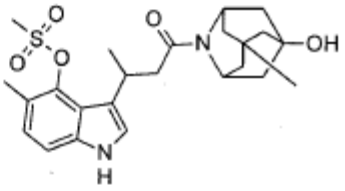
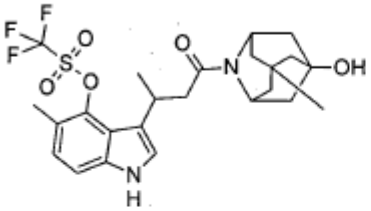
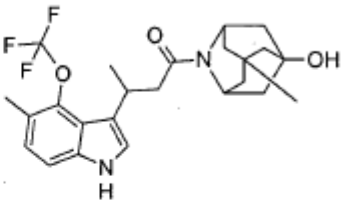
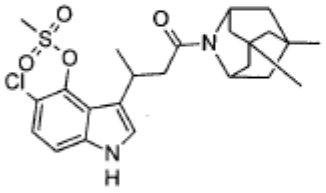
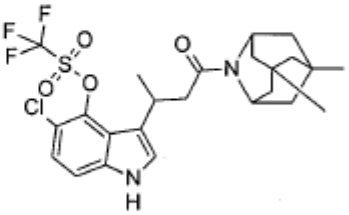
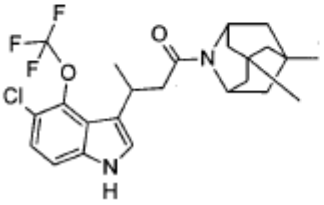
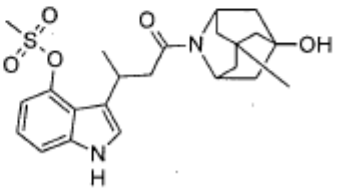


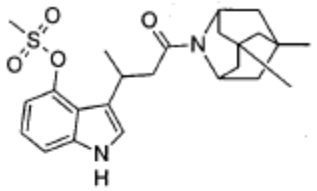
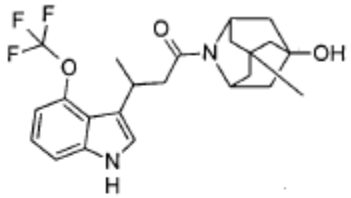
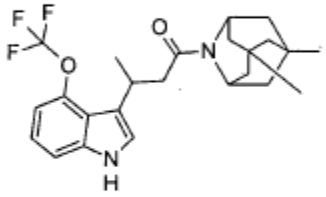
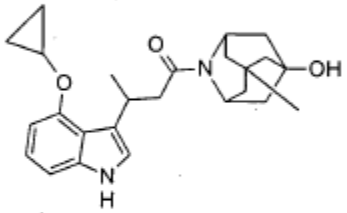
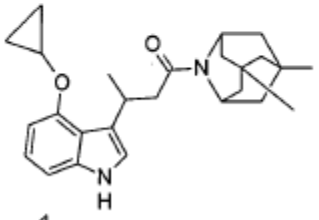
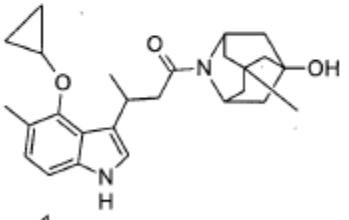
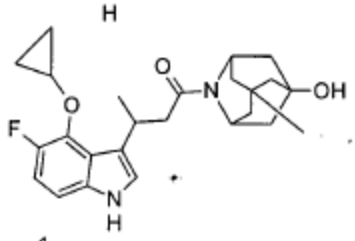
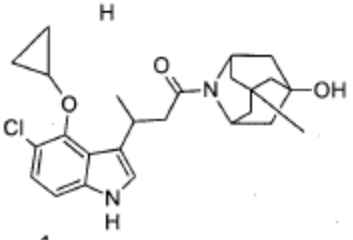
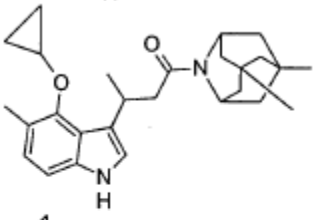
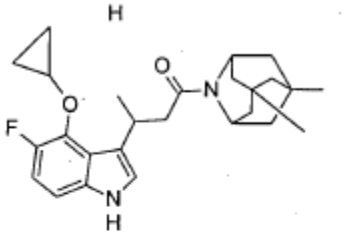
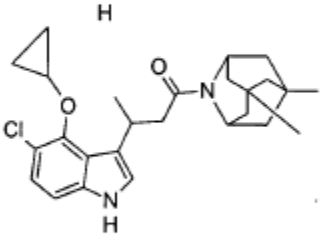
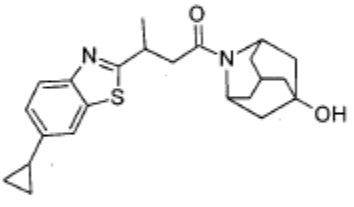
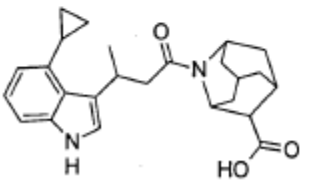
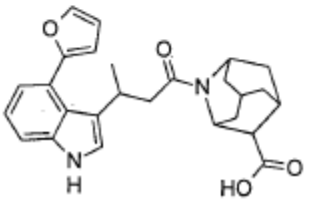


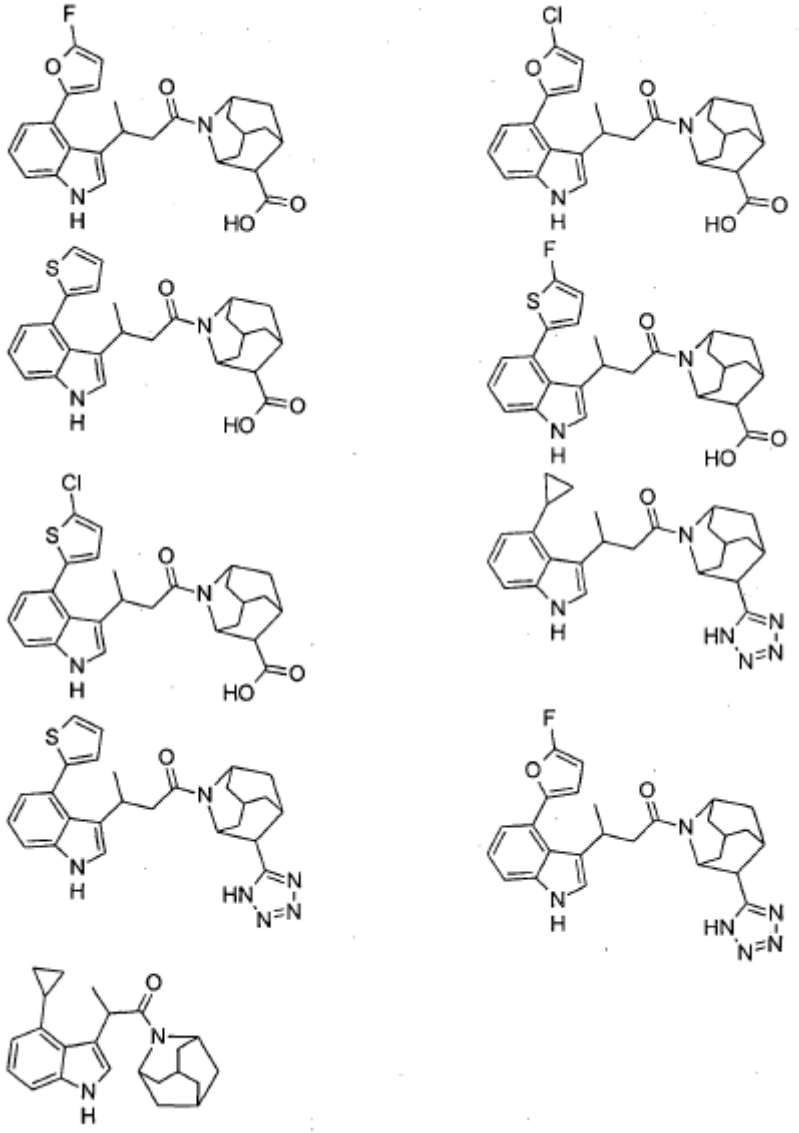






o la sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos tienen la capacidad para inhibir 11β-HSD1. La capacidad para inhibir 11β-HSD1 puede ser el resultado de los compuestos que actúan directamente y solamente en la 11β-HSD1 para modular/potenciar la

actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos pueden actuar al menos parcialmente en otros factores asociados con la actividad de 11β-HSD1.

La inhibición de 11β-HSD1 puede ser llevada a cabo en cualquier número de formas en la técnica. Por ejemplo si la inhibición de 11β-HSD1 *in vitro se desea* una cantidad apropiada del compuesto se puede añadir a una solución que contiene el 11β-HSD1. En las circunstancias se desea inhibir el 11β-HSD1 en un mamífero, la inhibición de 11β-HSD1 normalmente conlleva la administración del compuesto a un mamífero que contiene el 11β-HSD1.

En consecuencia los compuestos pueden encontrar un múltiple número de aplicaciones en el cual su abilidad para inhibir la enzima 11β-HSD1 del tipo mencionado anteriormente puede ser utilizado.

En consecuencia los compuestos de la invención sería de esperarse que tenga propiedades terapéuticas útiles, especialmente en relación con la diabetes, hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, retinopatía, nefropatía, neuropatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedades neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos,

Enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, enfermedades virales, y enfermedades inflamatorias.

Administración de compuestos dentro de la Fórmula (I) a humanos puede ser por medio de cualquiera de los modos aceptados para la administración enteral así como rectal u oral, o por administración parenteral tales como vía subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser una inyección intravenosa rápida o por medio de infusión constante o intermitente. El compuesto activo se incluye normalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrarle al paciente una dosis efectiva terapéuticamente. En diferentes modalidades el compuesto activador se incluye normalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrarle al paciente una dosis efectiva terapéuticamente. En diferentes modalidades el compuesto activador puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células con proliferación rápida, por ejemplo, tumores cancerígenos, a las células normales.

Usando los compuestos de la invención pueden ser administrados en cualquier forma o modo lo que hace el compuesto biodisponible. Un experto en el arte de la preparación de formulaciones puede seleccionar rápidamente la forma y modo apropiado de administración dependiendo de

las características particulares del compuesto seleccionado, la condición que se va a tratar, la etapa de la condición que se va a tratar y otras circunstancias relevantes. Hacemos referencia al lector a *Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995)* para mayor información.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, mientras sean efectivos, son normalmente formulados y administrados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables como estas formas son normalmente más estables, cristalizados más fácilmente y han incrementado la solubilidad.

Los compuestos son, sin embargo, normalmente usados en la forma de composiciones farmacéuticas los cuales son formuladas dependiendo del modo deseado de administración. Como en algunas modalidades la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son preparadas de formas bien conocidas en la técnica.

La invención en otras modalidades proporciona un paquete o equipo farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal paquete o equipo se puede encontrar un contenedor que tiene una unidad de dosificación del agente(s). Los equipos pueden incluir una composición que comprende un agente efectivo ya sea como para concentrar (incluyendo composiciones liofilizadas), las cuales pueden ser diluidas adicionalmente antes de usarse o se pueden proporcionara la concentración de uso, donde los frascos pueden incluir una o más dosificaciones. Convenientemente, en los equipos, se pueden proporcionar una dosificación en frascos estériles de tal forma que el médico puede usar los frascos directamente, donde los frascos tendrán una cantidad y concentración deseada de agente(s). Asociado con tales contenedores pueden ser diferentes materiales escritos tales como las instrucciones para su uso, un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, los cuales el aviso refleja la aprobación de la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana.

Los compuestos de la invención pueden ser usados o administrados en combinación con uno o más fármacos

adicionales para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionadas. Los componentes pueden ser administrados en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administra en formulaciones separadas, los compuestos de la invención pueden ser administrados secuencialmente o simultáneamente con otros fármacos.

Además de ser capaz de ser administrado en combinación con uno o más fármacos adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados en una terapia de combinación. Cuando éste está hecho, los compuestos son normalmente administrados en combinación entre sí. Así, uno o más de los compuestos de la invención puede ser administrado ya sea simultáneamente (como una preparación de combinación) o secuencialmente con el fin de alcanzar un efecto deseado. Este es especialmente deseable donde el perfil terapéutico de cada uno de los compuestos son diferentes de tal forma que el efecto combinado de dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para la inyección parenteral comprenden acuosa estéril farmacéuticamente aceptable o soluciones no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usarse. Los ejemplos de vehículos, diluyentes o solventes acuosos y no

acuosos adecuados incluyen, agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato etílico. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales que recubren tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y por el uso de los surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de diversos agentes anti fúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en la liberación lenta o sistemas de administración dirigidos tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o vehículo inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y / o a) rellenantes o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) solución de agentes retardantes tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes tales como, por ejemplo humectantes, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales

como arcilla de caolín y bentonita, i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos , lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de la incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma de microencapsulación, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, de maíz, germen, oliva, ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, las mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por

ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, y ésteres de sorbitán y de sorbitol de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y las mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, aerosoles, y ungüentos inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampones, o propelentes que puedan ser necesarios.

La cantidad de compuesto administrado preferiblemente va a tratar y reducir o aliviar la condición. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por un médico encargado por el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación

de la cantidad terapéuticamente efectiva de un número de factores deben ser considerados incluyendo pero no limitado a, la especie de animal, su tamaño, edad, la salud general y, el trastorno específico presente, la gravedad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

Una dosificación preferida será un intervalo de aproximadamente 0.01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de 0.1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de 0.2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, incluso más preferiblemente de 0.2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis adecuada puede administrarse en múltiples sub-dosis por día.

El compuesto de la invención también se puede administrar en combinación con (o simultáneamente o secuencialmente con) un adyuvante para aumentar el rendimiento del compuesto. Los adyuvantes adecuados pueden incluir (a) inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes de la insulina; (iv) biguanidas; (c) miméticos de la insulina y la insulina; (d)

sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de la alfa-glucosidasa; y (f) GLP-1, análogos GLP-1, y agonistas de los receptores GLP-1. Los adyuvantes pueden ser parte de la misma composición, o los adyuvantes pueden administrarse por separado (ya sea simultáneamente o secuencialmente). El orden de la administración de la composición y el adyuvante en general el médico involucrado lo sabe y pueden variar.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los agentes de las diversas modalidades se pueden preparar usando las vías de reacción y los esquemas de síntesis como se describe a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica utilizando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las modalidades se describen en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros agentes de las diversas modalidades. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados se puede realizar con éxito por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados

conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Una lista de grupos protectores adecuados en la síntesis orgánica se pueden encontrar en TW Green´s Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª. Edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica será reconocido como que tiene aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diferentes modalidades.

Los reactivos útiles para sintetizar compuestos se pueden obtener o preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica.

Los símbolos, abreviaturas y convenciones en los procesos, esquemas, y ejemplos son compatibles con los utilizados en la literatura científica contemporánea. Específicamente pero no se entiende como una limitación, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a través de toda la especificación.

- g (gramos)
- L (litros)
- Hz (Hertzios)
- mol (mol)
- TA (temperatura ambiente)
- min (minutos)
- MeOH (metanol)

- CHCl3 (cloroformo)
- DCM (diclorometano)
- DMSO (dimetilsulfóxido)
- EtOAc (acetato de etilo)
- mg (miligramos)
- ml (mililitros)
- MPa (megapascal)
- mM (milimolar)
- MHz (megahertz)
- h (horas)
- TLC (cromatografía en capa fina)
- EtOH (etanol)
- CDCl3 (cloroformo deuterado)
- HCl (ácido clorhídrico)
- DMF (N, N-dimetilformamida)
- THF (tetrahidro furano)
- K2CO3 (carbonato de potasio)
- Na2SO4 (sulfato de sodio)
- RM (Mezcla de Reacción)

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente a menos que se mencione lo contrario.

Todos los disolventes y reactivos utilizados están comercialmente disponibles y adquiridos de Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem y Leonid Chemicals.

Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en un Bruker AV 300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (simples), d (dobles), t (triplete), q (cuarteto), m (múltiples), o br (amplio).

Los espectros de masas se obtuvieron en un solo cuádruple 6120 LCMS de Agilent Technologies, usando ya sea ionización química atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI) o en la combinación de estas dos fuentes.

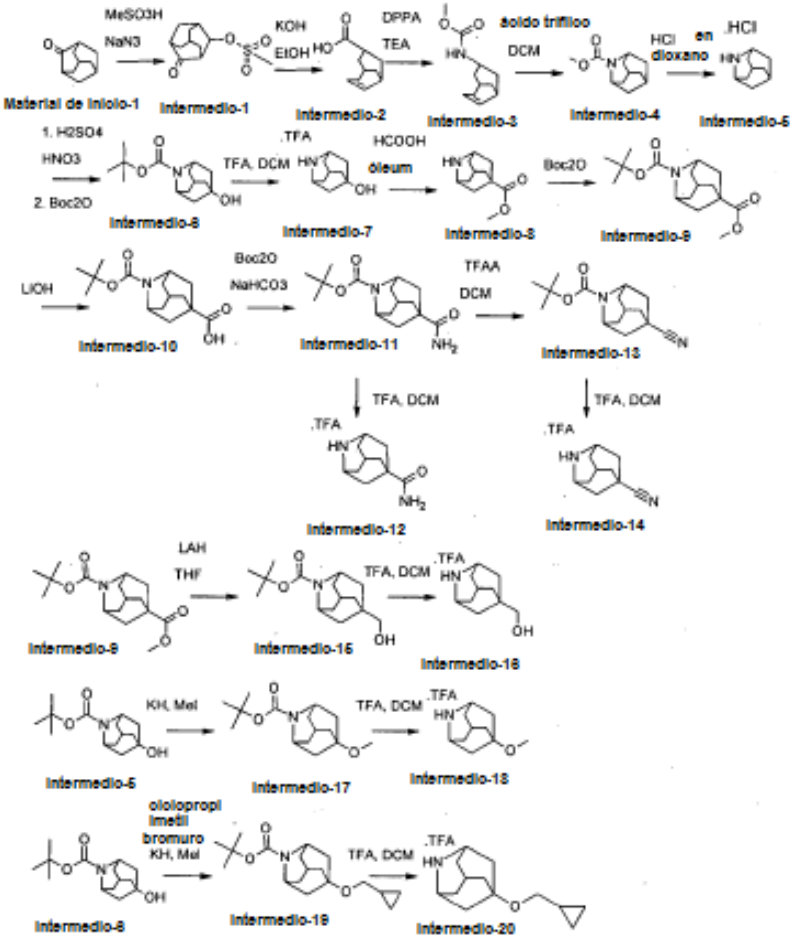
Todas las muestras se ejecutan en el sistema de SHIMADZU con una bomba de AD LC-20, SPD-M20A detector de red de diodos, auto toma muestras SIL-20A.

ESQUEMA SINTÉTICO 1

Un esquema para hacer ciertos compuestos de la invención

se muestra en el esquema 1 siguiente.

Esquema Sintético-1



Síntesis de 4-oxotriciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-2-il metanosulfonato (Intermedio-1): Un matraz de fondo redondo de 1000 mL ajustado con agitador magnético se cargó con ácido metanosulfónico (416.0 g, 4328.8 mmol) y Material de Inicio-1 (50.0g, 333 mmol). A esto ácido sódico (23.0g, 351 mmol) se añadió por porciones durante 2 horas. Después la

mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 3 días. Al completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua helada (3000 mL) y se extrajo con etil acetato (1000X3 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el Intermedio principal-1 (54.0g, rendimiento = 66%).

Síntesis de ácido biciclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxílico (Intermedio-2): Un matraz de fondo redondo de 2000 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 1200 mL de etanol e intermedio-1 (54.0g, 221.3 mmol). Hidróxido de potasio (84.0g, 150 mmol) se añadió además a esta mezcla de reacción seguido por la adición de 950 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El material crudo resultante fue acidificado con 1N HCl (pH = 2) y se extrajo con etil acetato (250 X 3 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el Intermedio-2 (32.0g, rendimiento = 88%).

Síntesis de metil biciclo[3.3.1]non-6-en-3-ilcarbamato (Intermedio-3): Un matraz de fondo redondo de 500 ml

ajustado con agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno cargada con tolueno (100 mL), Intermedio-2 (16.0g, 96 mmol) y DPPA (28.8g, 105 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C, y después trietilamina (15.4 g, 143.9 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 8h y 12h a temperatura ambiente. A esto 100 mL de metanol se añadió y se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de la reacción, se concentró bajo vacío. El crudo obtenido se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con 1N HCl, Solución saturada de NaHCO3, solución de salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con 6% de EtOAc para dar el Intermedio-3 (8.0g, rendimiento = 42%).

Síntesis de metil 2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-4): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 50 mL de diclorometano e intermedio-3 (5.0 g, 25.6 mmol). A esta mezcla de reacción, ácido triflourometano sulfónico (19.2g, 125.2 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción fue después agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se

mitigó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, solución de salmuera y la masa de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el Intermedio-4 (4.3 g, rendimiento = 86%).

Síntesis de 2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (Intermedio-5): Un tubo sellado presurizado de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-4 (3.0g, 15mmol) en HCl con contenido de 1,4-Dioxano (20 mL). Después la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-5 (3.0g, rendimiento = 100%).

Síntesis de tert-butil 5-hidroxi-2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-6): Un matraz de fondo redondo de 259 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio 5 (3.0g, 21.6mmol), se concentró ácido nítrico (30 mL), y H_2SO_4 (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. Al completar la reacción (la reacción fue supervisada por LC-MS) la mezcla de reacción se mitigó con agua y se basificó con carbonato de sodio. La capa acuosa se lavó con DCM (100

mL) y la capa acuosa resultante se diluyó con THF (200 mL) y se enfrió a 0°C. El pH de la mezcla se ajustó a básico usando Trietil amina (5 mL). A esta mezcla de reacción Boc-anhidro (6.0 g, 27.52 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al completar la reacción (la reacción fue supervisada por LC-MS) la mezcla de reacción se extrajo con Etil acetato (100 mL X 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y la masa de reacción se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró para obtener un intermedio crudo que después se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con 40 % de EtOAc para dar el Intermedio-6 (2.5g, rendimiento = 50%).

Síntesis de 2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (Intermedio-7): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-6 (5.5g, 21.5 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción así formada se enfrió a 0°C a lo que ácido trifluoroacético (7.4 g, 65.2 mmol) se añadió y se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-7 (3.4g, rendimiento = 100%).

Síntesis de metil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxilato, intermedio – 8: A 2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (Intermedio-7) (1.5g, 5.9mmol, 1 ec), 98% ácido fórmico (9ml) se añadió gota a gota con evolución vigorosa de gas durante más de 30 minutos a ún óloe al 30% rápidamente agitado (36 ml) calentado a 60°C. Al terminar esta adición, 99% ácido fórmico (9 ml) se añadió lentamente durante los siguientes 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 hr a 60°C (supervisada mediante LCMS). La mezcla de reacción así formada fue después lentamente vertida en metanol vigorosamente agitado (75 ml) se enfrió a 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba la mezcla de reacción durante 4 – 5 hrs. La mezcla fue después concentrada bajo vacío. El residuo se vertió en hielo (30 g) y se basificó con solución saturada de Na2CO3. La capa acuosa se extrajo con 5% metanol en DCM (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica finalmente se concentró para obtener el intermedio – 8, (550 mg, 50% rendimiento) como una masa aceitosa.

Síntesis de 2-*tert*-butil 5-metil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2,5-dicarboxilato, intermedio

– 9. Metil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxilato, Intermedio – 8 (0.32g, 1.6 mmol) se añadió en THF (5 mL) y se enfrió a 0°C. Trietil amina (1.3 mL) se añadió a la mezcla de reacción seguido por la adición de Boc-anhidro (0.5 g, 1.96 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Al completar la reacción (la reacción fue supervisada por LC-MS) la mezcla de reacción se extrajo con Etil acetato (100 mL X 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró para dar el intermedio crudo – 9, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con 15% de EtOAc para dar el Intermedio-9 (0.32g, rendimiento = 66%).

Síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico, intermedio – 10. A una soluciión agitada enfríada a 0°C de 2-*tert*-butil 5-metil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2,5-dicarboxilato, intermedio – 9 (0.16g, 0.5mmol) disuelto en metanol (3 ml), THF (1 ml) y agua (1 ml), LiOH (50 mg, 2 mmol) se añadió y la masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. Al completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el solvente presente en la mezcla de reacción fue completamente

removido bajo vacío y el residuo crudo fue acidificado con solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con etil acetato (3 x 15 ml). La capa orgánica después se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y finalmente se concentró bajo vacío para obtener el intermedio – 10 como una masa aceitosa, 0.16g (95%).

Síntesis de *tert*-butil 5-carbamoil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, intermedio – 11. Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de acetonitrilo y ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico, Intermedio – 10 (0.16g, 0.56 mmol). Bajo atmósfera de N2, piridina (60 mg, 0.6 mmol) y Boc – anhidro (0.148g, 0.6 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hr. Después de 1hr, bicarbonato de amonio sólido (75 mg, 0.9 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se extrajo con etil acetato (25 ml X 3). La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio y solución saturada de bicarbonato de sodio. Después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentró para dar el Intermedio – 11, como una masa aceitosa (0.14g, rendimiento = 87%).

Síntesis de 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxamida, intermedio –12. A un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó *tert*-butil 5-carbamoil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 11 (0.1g, 0.0357mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y acético trifluoroacético anhidro (0.21g, 0.17 mmol) se añadió y se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-12 (0.09g, rendimiento = 90%).

Síntesis de *tert*-butil 5-ciano-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, intermedio – 13. Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de DCM y *tert*-butil 5-carbamoil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 11 (0.8g, 2.8 mmol). Bajo atmósfera de N2, trietil amina (1.15 g, 11.4 mmol) y trifluoroacético anhidro (2.4g, 11.4 mmol) se añadió y se agitó durante 6 hr. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con

solución de KHSO4 y se extrajo con DCM (50 ml X 3). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio seguido por solución de salmuera. Finalmenla mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el intermedio crudo – 13, el cual fue sometido a cromatograma de columna (10% EtOAc en PE) como un sólido blancuzco (0.5g, rendimiento=70%).

Síntesis de 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo, intermedio –14. Un matraz de fondo redondo de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó con *tert*-butil 5-ciano-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 13 (0.5g, 1.98 mmol) en DCM (5 mL). Después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido trifluoroacético (1.1 g, 9.54 mmol) se añadió y se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por el proceso de trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-14 (0.5 g, rendimiento = 97%).

Síntesis de *tert*-butil 5-(hidroximetil)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-2-carboxilato, intermedio – 15. Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de THF, 2-*tert*-butil 5-metil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2,5-dicarboxilato,

Intermedio – 9 (0.15g, 0.5 mmol) y se enfrió a 0°C. Bajo atmósfera de N2, LAH se añadió por porciones (30 mg, 0.8 mmol) y se agitó durante 2 hr. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con etil acetato y se lavó con agua seguido por solución de 1N de HCl. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera. Finalmenla capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el intermedio crudo – 15, como una masa aceitosa (0.12g, rendimiento = 88%).

Síntesis de 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetanol, intermedio –16. A un matraz de fondo redondo de 50mL ajustado con agitador magnético *tert*-butil 5-(hidroximetil)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 15 (0.12g, 0.45 mmol) en DCM (5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C seguido por la adición de ácido trifluoroacético (0.26 g, 2.2 mmol). Esta mezcla se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-16 (0.12 g, rendimiento = 97%) como una masa aceitosa.

Síntesis de *tert*-butil 5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, intermedio – 17. Un tubo sellado de 15 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de THF, *tert*-butil 5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 6 (0.15 g, 0.5 mmol). Hidruro de potasio (47 mg, 1.1 mmol) se añadió a esto mezcla a 0°C, bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Yoduro de metilo se añadió lentamente (0.12g, 0.8 mmol) a 0°C y la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 60°C bajo condición sellada durante 12 hrs. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con etil acetato (25 ml X 3). La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el intermedio crudo – 17, el cual fue sometido a cromatograma de columna (22% EtOAc en PE) para obtener una masa aceitosa (0.1 g, rendimiento=70%).

Síntesis de 5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, intermedio –18: A un matraz de fondo redondo de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó *tert*-butil 5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 17 (0.1g, 0.037 mmol) en DCM (5 mL). Después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido

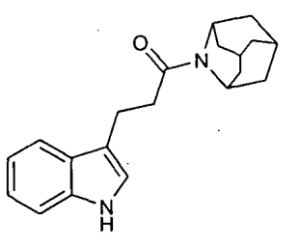
trifluoroacético (0.22 g, 1.8 mmol) se añadió y se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-18 (0.09 g, rendimiento = 95%) como una masa aceitosa.

Síntesis de *tert*-butil 5-(ciclopropilmetoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-2-carboxilato, intermedio – 19. Un tubo sellado de 15 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 5 mL de THF, *tert*-butil 5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 6 (50 mg, 0.2 mmol). A el tubo, hidruro de potasio (20 mg, 0.5 mmol) se añadió a 0°C, bajo atmósfera de N2. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto mezcla, bromuro de ciclopropil metilo (40 mg, 0.3 mmol) se añadió lentamente a 0°C y la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 60°C bajo condición sellada durante 12 hrs. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con etil acetato (25 ml X 3). La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el intermedio crudo – 17, el cual fue sometido a cromatograma de columna (18% EtOAc en PE)

para obtener una masa aceitosa (50mg, rendimiento=80%).

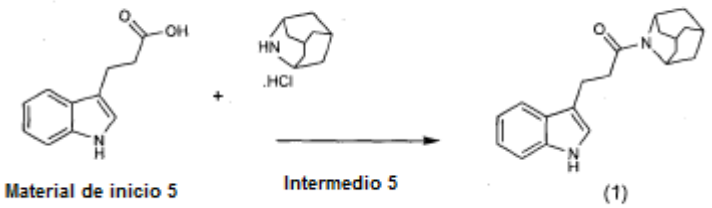
Síntesis de 5-(ciclopropilmetoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, intermedio –20. A un matraz de fondo redondo de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó *tert*-butil 5-(ciclopropilmetoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato, Intermedio – 19 (50 mg, 0.016 mmol) en DCM (5 mL). Después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido trifluoroacético (0.099 g, 0.084 mmol) se añadió y se agitó durante 4 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS) la mezcla de reacción se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-20 (50 mg, rendimiento = 95%) como una masa aceitosa.

EJEMPLO 1: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il) propan-1-ona (1)



(1)

Esquema Sintético 2

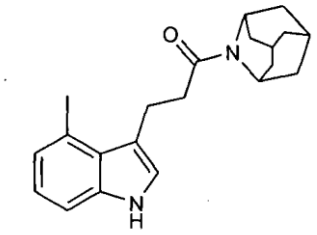


Material de inicio 5 Intermedio 5 (1)

EJEMPLO 1: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (1) Material de Inicio-2 (0.2mmol) se añadió a Intermedio-5 (0.2mmol) en diclorometano (DCM), seguido por la adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) hidrocloruro de carbodiimida (EDCI) (0.26mmol) y 1-Hidroxibenztriazol (HOBt) (0.23mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se mantuvo a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, Trietilamina (0.93mmol) se añadió a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La masa de reacción fue después diluida con igual proporción de DCM y agua, y se lavó con solución de 1N de HCl seguido por $NaHCO_3$ y solución de salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (1) (9.5mg, material de goma). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ

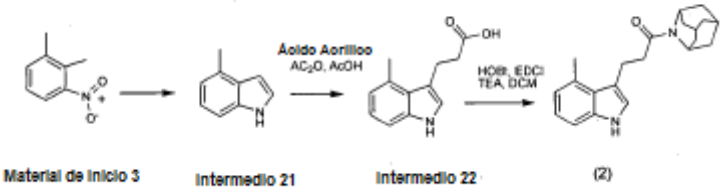
7.91 (brs, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 10H). LC-MS $(M+H)^+$ = 309.2; Pureza HPLC = 92.94%.

EJEMPLO 2: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona



(2)

Esquema Sintético 3



Síntesis de 4-metil-1*H*-indol (Intermedio-21): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 60 mL de DMF. Al solvente agitado Material de Inicio-3 (5 g, 33 mmol) se añadió seguido por Dimetil formamida dimetil acetal (13.1 mL, 99.2 mmol). A esto Pirrolidina (3.2 mL, 39.6 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo

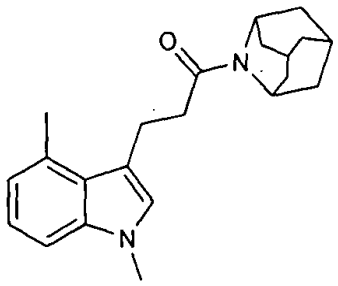
atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. Después de completar la reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa cruda resultante se tomó en éter (250 mL) y se lavó con agua (50 mLx3), solución saturada de salmuera (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material crudo resultante se tomó en Etil acetato (50 mL). A esto 10%Pd/C (1.0 g, 10% p/p) se añadió y se hidrogenó en un agitador durante 2 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla se filtró mediante lecho de celita. El filtrado se concentró para dar producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 120) usando Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente para dar el Intermedio-21 (1.2 g).

Síntesis de ácido 3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)propanoico (Intermedio-22): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 2.5 mL de ácido acético. Al solvente agitado anhidro acético 2.0 mL se añadió seguido por la adición de ácido acrílico (1.8 mL, 27.4 mmol). A esta mezcla agitada Intermedio-21 (1.2 g, 9.15mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de

completar la reacción (la reacción fue supervisada por TLC), la masa de reacción se basificó usando 5N NaOH (5 mL) y se lavó con Etil acetato (100 mLX2). La capa acuosa fue acidificado con HCl concentrado (3ML) y se extrajo usando Etil acetato (100 mLX3). La capa combinada de etil acetato se lavó con solución de salmuera y se concentró para dar el Intermedio-22 (350 mg).

Síntesis de Compuesto (2): Compuesto (2) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (2). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.94 (brs, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 11H). LC-MS $(M+H)^+$ = 323.2; Pureza HPLC: 71.84%.

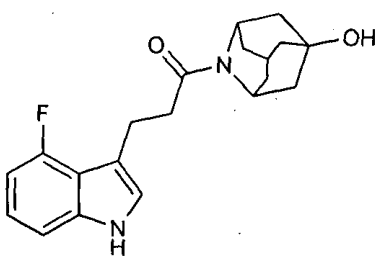
EJEMPLO 3: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (3)



(3)

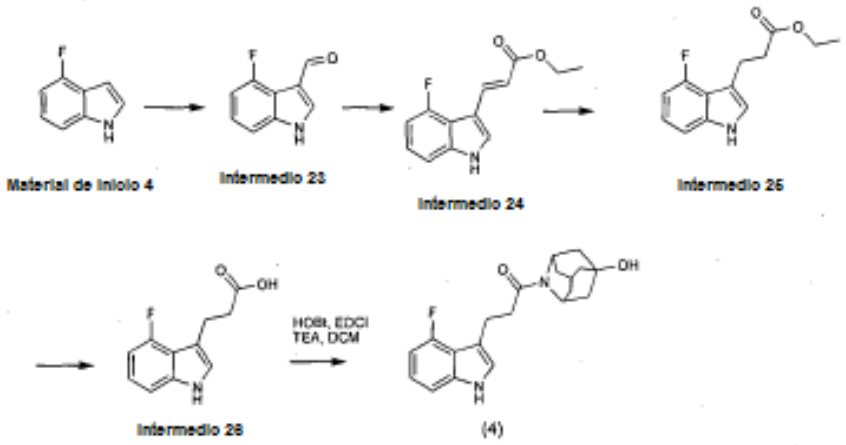
Síntesis de Compuesto (3): Compuesto (3) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (3). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 6.98-7.05 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 5H). LC-MS $(M+H)^{+}$ = 337.2; Pureza HPLC: 79.30%.

EJEMPLO 4: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (4)



(4)

Esquema Sintético 4



Síntesis de 4-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (Intermedio-23): A un matraz de fondo redondo de 25mL ajustado con agitador magnético se añadieron DMF (0.413 g) y $POCl_3$ (0.623g, 4 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N2 y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después Material de Inicio-4 (500 mg, 3.7 mmol) en DMF se añadió a la mezcla y se agitó a 40°C durante 1 hora. Después de completar la reacción la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se mitigó con Solución de NaOH y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se concentró para dar el material crudo, que después se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexano: EtOAc para dar el Intermedio-23 (230 mg) como material marrón. LC-MS $(M+H)^+$ = 164.2.

Síntesis de etil (2*E*)-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)prop-2-enoato (Intermedio-24): A un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-23 (0.23g, 1.4 mmol), Etil Malonate (0.204g, 1.5 mmol) y Piperdine (0.011g, 0.13 mmol) en Piridina (10 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C durante 14 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró para obtener el material crudo que después fue disuelto en etil acetato y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica después se concentró para dar el material crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexano: EtOAc para dar el Intermedio-24 (250 mg).

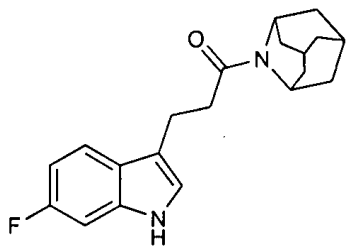
Síntesis de etil 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoato (Intermedio-25): Intermedio-24 (0.24 g, 1.0 mmol) se tomó en EtOAc (10 mL) a lo que 10%Pd/C (50 mg) se añadió. La masa de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de H2 (30 psi) durante 4 horas. La masa de reacción se filtró mediante lecho de celita y se concentró para dar Intermedio-25 (240 mg).

Síntesis de 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoico ácido (Intermedio-26): Intermedio -25 (100mg, 0.4mmol) se tomó en EtOH: THF: H_2O (5 mL: 5 mL: 1mL). A esto NaOH (51 mg, 1.2

mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la mezcla de reacción se concentró el cual se diluyó con agua, acidificada (pH = 1 a 2) con 1N HCl, se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-26 (90 mg).

Síntesis de Compuesto (4): Compuesto (4) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (4). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 8.04(s, 1H),6.97-7.07(m, 2H),6.94(s, 1H), 6.65-6.71(m, 1H),5.01(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.08-3.13(t, 2H), 2.62-2.67(t, 2H), 2.24(s, 1H),1.53-1.74(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^{+}$ = 343.12; Pureza HPLC: 95.20%.

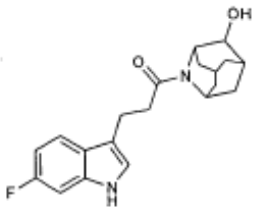
EJEMPLO 5: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona



(5)

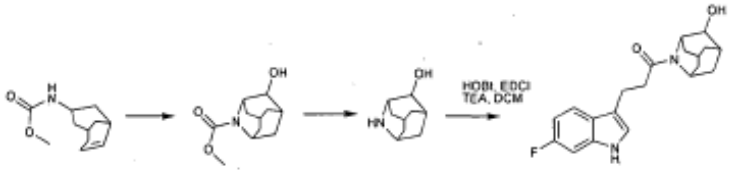
Síntesis de Compuesto (5): Compuesto (5) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (5). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 8.02(brs, 1H), 7.41-7.46(dd, 1H), 6.95-6.99(m, 2H), 6.78-6.85(m, 1H), 4.81(s, 1H), 3.90(s, 1H), 3.03-3.08(t, 2H), 2.63-2.68(t, 2H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.56-1.76(m, 10H). ".LC-MS $(M+H)^{+}$ = 327.3; Pureza HPLC: 95.25%.

EJEMPLO 6: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (6)



(6)

Esquema Sintético 5



Intermedio 3 Intermedio 27 Intermedio 28 (6)

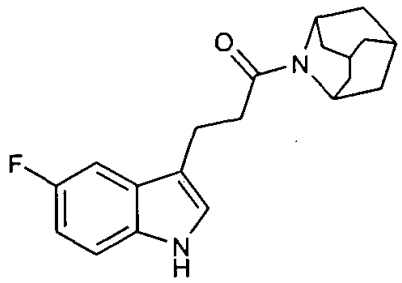
Síntesis de metil 4-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-27): A un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó 25 mL de Diclorometano. A esto Intermedio-3 (0.5g, 2.5mmol), seguido por m-CPBA (0.69g, 4.0mmol) se añadieron a 0°C. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó usando solución acuosa de NaHCO3 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró para dar el Intermedio-27(0.5g).

Síntesis de sal de cloruro de hidrógeno 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol (Intermedio-28): Un tubo sellado presurizado de 50mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-27 (0.2g, 0.9mmol) en HCl con contenido de 1,4-Dioxano (20 mL). Después la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LCMS), se concentró seguido por trituración con mezcla de hexano: éter (1:1) para dar el Intermedio-28 (0.2g).

Síntesis de Compuesto (6): Compuesto (6) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto

(1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (6). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.97(brs, 1H), 7.17-7.23(d, 1H),7.14-7.15(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.84-6.90(m, 1H), 4.67-4.73(d, 1H), 3.83 (brs, 0.5H), 3.68(s, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.98-3.03(t, 2H), 2.56-2.64(m, 2H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.61-1.69(m, 7H). LC-MS $(M+H)^{+}$ = 343.1; Pureza HPLC: 95.88%.

EJEMPLO 7: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona

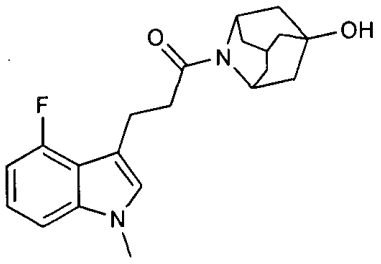


(7)

Síntesis de Compuesto (7): Compuesto (7) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (7). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.94(s,1H), 722(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.86-6.87(t, 1H), 4.81(s, 1H), 3.91(s, 1H), 2.99-3.04(t, 2H), 2.57-2.62(t, 2H), 1.92-1.98(m, 2H), 1.58-1.75(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^{+}$ = 327.2; Pureza HPLC: 96.53%.

EJEMPLO 8: 3-(4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (8)

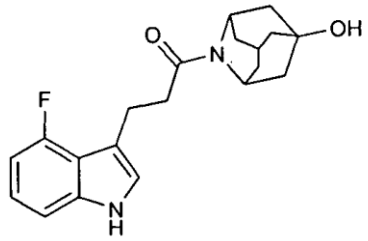


(8)

Síntesis de Compuesto (8): Compuesto (8) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (8). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 6.96-7.07(m, 2H),6.78(s, 1H), 6.63-6.69(m, 1H),5.01(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.05-

3.10(t, 2H), 2.59-2.64(t, 2H), 2.24(s, 1H),1.53-1.74(m, 10H). LC-MS $(M+H)^+$ = 357.1; Pureza HPLC: 89.95%.

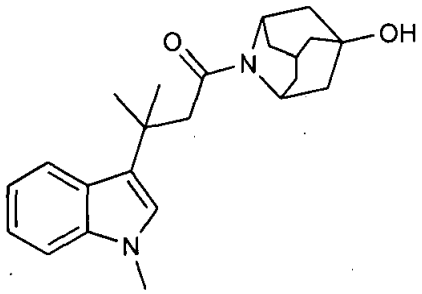
EJEMPLO 9: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (9)



(9)

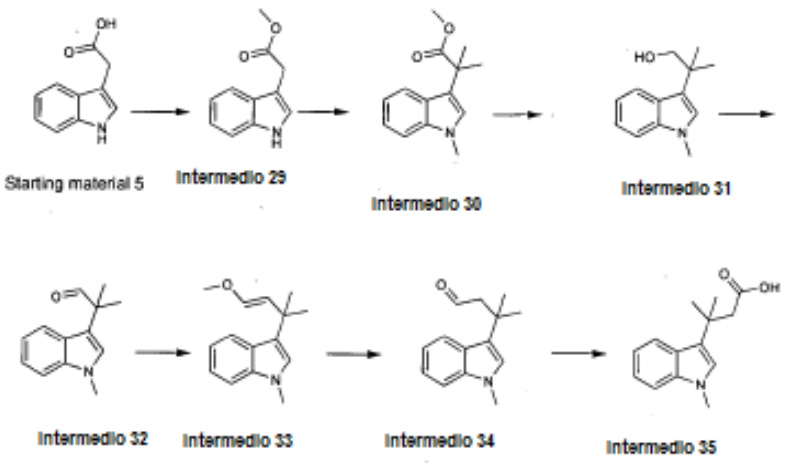
Síntesis de Compuesto **(9):** Compuesto (9) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (9). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.94(brs, 1H), 7.19-7.22(d, 1H),7.15-7.16(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.83-6.90(m, 1H),5.02(s, 1H), 4.01(s, 1H), 2.99-3.04(t, 2H), 2.57-2.62(t, 2H), 2.26(s, 1H), 1.61-1.97(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^+$ = 343.1; Pureza HPLC: 93.42%.

EJEMPLO 10: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (10)



(10)

Esquema Sintético 6



Síntesis de metil 1*H*-indol-3-ilacetate (Intermedio-29): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 15 mL de Metanol. Al solvente agitado Material de Inicio-5 (2.0 g, 11.41mmol) se añadió. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se concentró H_2SO_4 (0.5 mL) se añadió. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el

solvente de la masa de reacción se eliminó bajo presión reducida. La masa cruda resultante se tomó en Etil acetato (100 mL) y se lavó con agua (50 mL), Solución de bicarbonato de sodio (100 mLX2) y solución saturada de salmuera (50 mL). La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto intermedio-29 se obtuvo como jarabe marrón. (2.1g). LC-MS $(M+H)^+$ = 190.2.

Síntesis de metil 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)propanoato (Intermedio-30): Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 10mL de THF seco. Al solvente agitado diisopropil amina (401.12 mg, 3.964mmol) se añadió y la solución resultante se enfrió a -78°C. n-BuLi (2.5 mL, 3.964mmol) se añadió y se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción nuevamente se enfrió a -78°C a lo que Intermedio-29 (150 mg, 0.7928 mmol) se añadió. La mezcla de reacción después se agitó durante 1 hora. Esto fue seguido por la adición de Yoduro de metilo. La masa resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con cloruro de amonio saturado y se extrajo usando EtOAc (100 mLX3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó después de el

cual el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 120) usando Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto intermedio-30 se obtuvo como un jarabe marrón. (150mg). LC-MS $(M+H)^+$ = 232.2.

Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol (Intermedio-31): Un matraz de fondo redondo de 250 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Hidruro de aluminio de litio (0.983 g, 25.951mmol) y THF (20 mL) se añadió a este a 0°C. A esto suspensión de intermedio resultante-30 (2.0 g, 8.65mmol) en THF (20 mL) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y después se mitigó con Na_2SO_4 (5g). El lodo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró mediante celita y se lavó con etil acetato. El filtrado resultante se concentró para dar el Intermedio-31 (0.9 g). ^1H NMR (300MHz,DMSO-d6): δ 7.65-7.68(d,1H), 7.34-7.36(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 7.03(s,1H), 6.94-6.99(t,1H), 4.53-4.57(t,1H), 3.71(s,3H), 3.54-3.56(d,2H), 1.31(s,6H).

Síntesis de 2-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)propanal

(Intermedio-32): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 30 mL DCM a lo que Cromato de cloro de piridinio (2.466g, 11.4419mmol) se añadió seguido por la adición de Intermedio-31 (1.55 g, 7.627 mmol) en 10 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, el solvente de la masa de reacción se eliminó bajo presión reducida para arrojar el compuesto crudo. La masa cruda se purificó mediante cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 9:1 Pet éter/etil acetato como eluyente para dar el Intermedio-32 (0.79 g). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6): δ 9.39(s,1H), 7.40-7.44(t,1H), 7.32(s,1H), 7.13-7.18(t,1H), 6.98-7.03(t,1H), 3.77(s,3H), 1.46(s,H).

Síntesis de 3-[(3*E*)-4-metoxi-2-metilbut-3-en-2-il]-1-metil-1*H*-indol (Intermedio-33): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 20 mL de THF seco y Cloruro de fosfonio de metoxi metil trifenilo (2.566 g, 7.487 mmol) seguido por Tert butóxido de potasio (2.295 g, 20.451 mmol). La masa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfrió a 0°C. Intermedio-32 (1.37 g, 6.807 mmol) en 10 mL de THF se añadió a la anterior masa de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar

la reacción la masa de reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con etil acetato (100 mL X 3). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo. Producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 6% de etil acetato en Pet éter como eluyente para dar el Intermedio-33. Rendimiento: 1.12 g (71.8%). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.73-7.80(m1H), 7.33(s,1H), 7.16-7.21(t,1H), 7.03-7.08(t,1H), 6.81(s,1H), 5.79-6.34(m,1H), 4.58-5.15(m,1H), 3.73-3.74(d,3H), 3.49-3.53(d,3H), 1.55(s,6H).

Síntesis de 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)butanal (Intermedio-34): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con 50.4 mL de 1,4 dioxano y 12.76 mL de agua. A esto Intermedio-33 (1.12 g, 4.884 mmol) se añadió seguido por la adición de ácido p-tolueno sulfónico (0.0424 g, 0.2232 mmol). La masa resultante se calentó a 60°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con 10 mL de agua y se extrajo con etil acetato (100 mL X 3) y la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio seguido por solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para

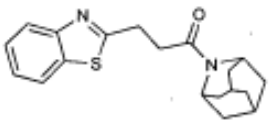
obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 8% de etil acetato en Pet éter como eluyente para dar el Intermedio-34. ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6): δ 9.47-9.49(t,1H), 7.73-7.76(d,1H), 7.37-7.40(d,1H), 7.11-7.16(t,1H), 7.10(s,1H), 6.99-7.04(t,1H) 3.72(s,3H), 2.78(s,2H), 1.49(s,6H).

Síntesis de 3-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico ácido (Intermedio-35): Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 10 mL de THF y se enfrió a -78°C a lo que 2-metil-2-buteno (3 mL) se añadió y se agitó durante 15 minutos. Otro matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-34 (557 mg, 2.59mmol) y tert butanol (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente y la solución preparada de THF anterior se añadió a esto. Después la masa resultante se enfrió a 0°C a lo que NaH_2PO_4 (1.42 g) en agua se añadió seguido por la adición de $NaClO_2$ (0.35g) en agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y se mitigó con agua. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1-2 usando 1N HCl y el producto se extrajo con etil acetato y se concentró para dar el Intermedio-35 (480 mg). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6): δ 11.82(s,1H), 7.69-7.71(d,1H), 7.35-7.38(d,1H), 7.09-

7.14(t,1H), 7.05(s,1H), 6.96-7.01(t,1H), 3.71(s,3H), 2.66(s,2H), 1.48(s,6H)

Síntesis de Compuesto (10): Compuesto (10) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (10). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6): δ 7.70-7.73(d,1H), 7.34-7.37(d, 1H), 7.10(t,1H),7.04(s,1H), 6.98-7.04(t, 1H), 4.75(brs, 1H), 35 4.54 (s, 1H), 3.99(brs, 1H), 3.70(s, 3H), 2.60-2.65(dd, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.28-1.62 (m, 16H)LC-MS $(M+H)^{+}$ = 367.3; Pureza HPLC: 88.74%.

EJEMPLO 11: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(1,3-benzotiazol-2-il)propan-1-ona



(11)

Esquema Sintético 7

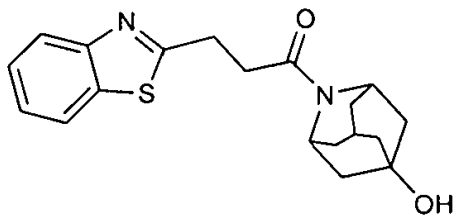


Material de inicio 6 Material de inicio 7 Intermedio 36

Síntesis de ácido 3-(1,3-benzotiazol-2-il)propanoico (Intermedio-36): Material de Inicio-7 (3.97mmol) en benceno se añadió gota a gota a la solución de Material de Inicio-6 (3.97mmol) en benceno. La solución resultante fue calentada a reflujo durante 2 horas. Después de 2 horas la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 10% solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa fue acidificada usando HCl Conc. (3ml) a 0°C. Los sólidos resultantes se filtraron y se secó a temperatura ambiente para obtener el intermedio-36 (660mg).

Síntesis de Compuesto (11): Compuesto (11) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (11). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.89-7.91 (d, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.36-7.41 (t, 1H), 7.26-7.31 (t, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.40-3.46 (t, 2H), 2.82-2.88 (t, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 327.3; Pureza HPLC = 94.43 %.

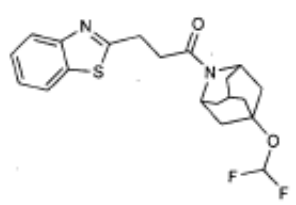
EJEMPLO 12: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (12)



(12)

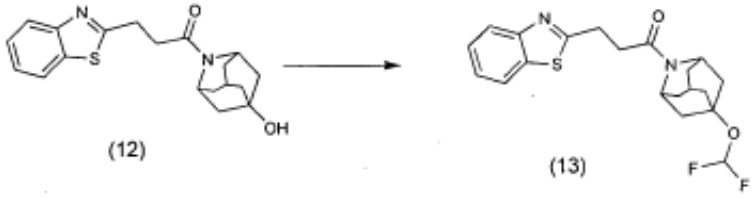
Síntesis de Compuesto (12): Compuesto (12) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (12). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.91-7.93 (d, 1H), 7.76-7.79 (d, 1H), 7.37-7.43 (t, 1H), 7.28-7.33 (t, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.42-3.47 (t, 2H), 2.88-2.93 (t, 2H), 2.28 (brs, 1H), 1.51-1.79 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 343.1; Pureza HPLC = 99.27 %.

EJEMPLO 13: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-[5-(difluorometoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]propan-1-ona (13)



(13)

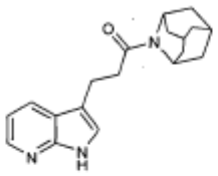
Esquema Sintético 8



Síntesis de Compuesto (13): a A solución agitada de (80 mg, 0.28 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió CuI (88 mg, 0.046 mmol) y calentado a 45°C. A esto difluoro(fluorosulfonil)ácido acético (23 mg, 0.46 mmol) se añadió. A la mezcla resultante se le permite agitarse a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción is se mitigó con agua, se extrajo con EtOAc y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexano: EtOAc para dar el compuesto (13) (40 mg) as material de goma amarillo oscuro. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.87-7.89 (d, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.35-7.40 (t, 1H), 7.26-7.31(t, 1H), 5.97-6.48(t, 1H), 5.03 (brs, 1H), 54.33 (brs, 1H), 3.39-3.44 (t, 2H), 2.85-2.89 (t, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.87-1.98 (m, 4H), 1.57-1.70 (m, 6H).

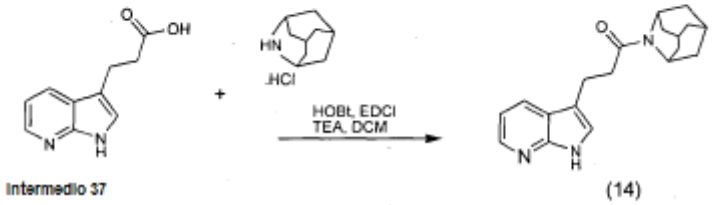
LC-MS: (M+H)+ = 393.2; Pureza HPLC = 89.63 %.

EJEMPLO 14: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)propan-1-ona (14)



(14)

Esquema Sintético 9

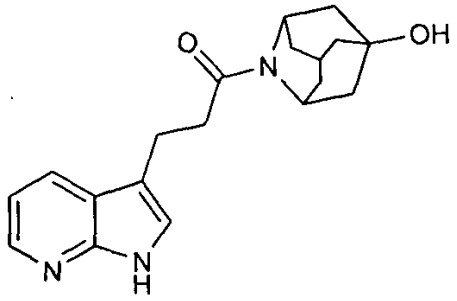


Síntesis de ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)propanoico (Intermedio-37): Intermedio-37 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-26 (Esquema 4).

Síntesis de Compuesto (14): Compuesto (14) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (14). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.99(brs, 1H), 8.22-8.21(d, 1H), 7.9-7.88(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03-

6.99(t, 1H), 4.81(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.07-3.02(t, 2H), 2.62-2.57(t, 2H), 1.97-1.98(m, 3H), 1.76-1.56(m, 11H).. LC-MS: (M+H)+ = 310.2; Pureza HPLC = 98.28%.

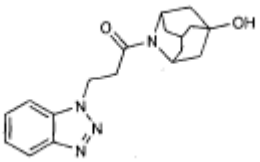
EJEMPLO 15: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)propan-1-ona (15)



(15)

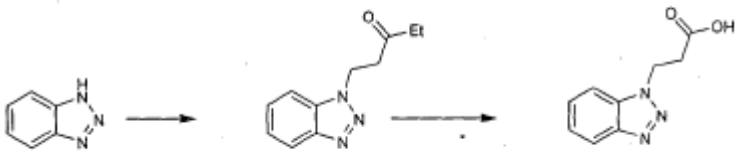
Síntesis de Compuesto (15): Compuesto (15) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (15). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 9.02 (brs,1H), 8.20-8.22(d, 1H), 7.86-7.88(d, 1H), 7.07(brs, 1H), 6.99-7.03 (dd, 1H), 5.00(bs, 1H), 4.10(brs, 1H), 3.02-3.07(t,2H), 2.57-2.62(t,2H) , 2.22 (brs, 1H), 1.45-1.73(m,10H).. LC-MS: (M+H)+ = 326.1; Pureza HPLC = 98.04 %.

EJEMPLO 16: 3-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (16)



(16)

Esquema Sintético 10



Síntesis de etil 3-(1H-benzotriazol-1-il)propanoato (Intermedio-38): El Material de Inicio-8 (4.1mmol) en THF seco (5ml) se enfrió a 0°C, seguido por la adición de NaH (6.0mmol). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada a temperatura ambiente y se le permitió reaccionar durante 20 minutos. La mezcla de reacción nuevamente se enfrió a 0°C, seguido por la adición gota a gota de etil 3-bromopropanoato (4.6mmol) en THF (2.5ml). A la reacción se le permitió durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de 12 horas la mezcla de reacción se mitigó con agua helada y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró para obtener el intermedio-38 (70mg). 1H NMR (300MHz,

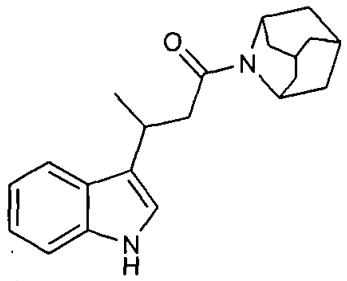
CDCl3): δ 7.98-8.01(1H,d),7.55-7.58(d,1H),7.41-7.46(t,1H),7.28-7.33(t,1H),4.82-4.87 (t,2H), 4.00-4.07(t,2H),3.00-3.05(t,2H), 1.08-1.1(t,3H).

Síntesis de 3-(1H-benzotriazol-1-il)propanoico ácido (Intermedio-39): A 0°C, LiOH (1.5mmol) en agua (1ml) se añadió a Intermedio-38 en el solvente THF: MeOH (1:1, 3ml cada uno). A la reacción se le permitió durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de 12 horas la mezcla de reacción se concentró, además acidificada con 1N HCl (pH = 2). La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se secó sobre anhidro $MgSO_4$, y se evaporó bajo presión reducida para obtener el intermedio-39 (60mg). 1H NMR (300MHz, CDCl3): δ 7.29-8.00(4H,m),4.82-4.87(t,2H),3.09-3.14 (t,2H).

Síntesis de Compuesto (16): Compuesto (16) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (16). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.23-7.97(m,4H), 4.81-4.92(m, 3H), 4.10 (brs, 1H), 3.01-3.05(t, 2H), 2.21 (brs, 1H), 1.40-1.78(m, 10H).. LC-MS: (M+H)+ =

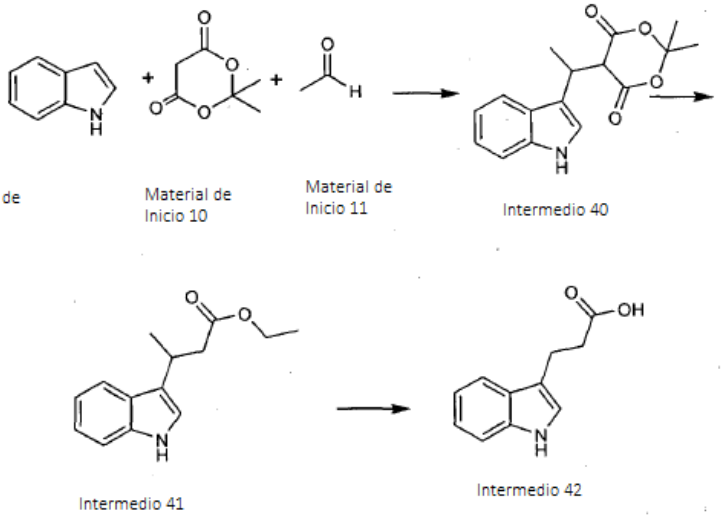
327.2; Pureza HPLC = 98.35 %.

EJEMPLO 17: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (17)



(17)

ESQUEMA SINTÉTICO 11



Síntesis de 5-[1-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-dione (Intermedio-40): Un matraz de fondo redondo de 100 ml ajustado con agitador magnético se cargó con Material de Inicio-9 (4.0g, 34mmol), Material de Inicio-10 (4.92, 34mmol) y Material de Inicio-11 (3g,

68mmol) en 75mL de acetonitrilo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente duranla noche. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el solvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 230-400) usando Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto (intermedio-40) se obtuvo como un líquido marrón (2.51g). LC-MS $(M-H)^+$ = 286.

Síntesis de etil 3-(1*H*-indol-3-il)butanato (Intermedio-41): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con intermedio-40 (2.5g, 8.7mmol) en 50mL de piridina y 8 ml de etanol. A esto mezcla polvo de cobre (0.4g, 5mol%) se añadió. Después la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 110° C durante 3 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el solvente se eliminó de la masa de reacción y la masa de reacción se diluyó con 100mL de etil acetato. Esto fue seguido por el lavado de la masa de reacción con 50mL 1.5N HCl (2X25mL) y solución de salmuera. Después la capa orgánica se secó sobre 10g de anhidro $MgSO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (230-400

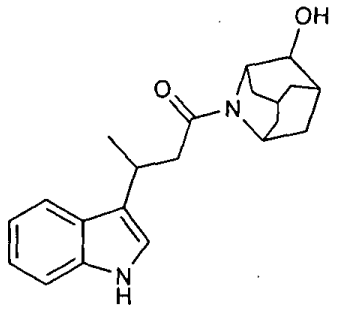
malla) usando Éter de petróleo (60-80) y etil acetato como eluyente. El producto (intermedio-41) se obtuvo como un líquido marrón. (0.380g). LC-MS $(M+H)^+$ = =232.

Síntesis de etil 3-(1*H*-indol-3-il)butanoico ácido (Intermedio-42): Un matraz de fondo redondo de 50 ml ajustado con agitador magnético se cargó con 6mL de metanol y 2 mL de agua. Al solvente agitado intermedio-41 (0.145g, 0.62mmol) y KOH (0.098g, 2.54mmol) se añadió. Después la masa de reacción resultante se sometió a reflujo a 70°C durante 3 horas. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), el solvente se eliminó de la masa de reacción y la masa de reacción se diluyó con 20mL de agua. La capa acuosa se lavó con 20 mL de dietiléter y fue acidificado mediante 1NHCl a pH 5.5. El producto después se extrajo con etil acetato y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto (intermedio-42) se obtuvo como un líquido marrón (0.115g). El producto obtenido anteriormente fue directamente tomado duranEl siguiente paso sin ninguna purificación.

Síntesis de Compuesto (17): Compuesto (17) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (17). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.91(brs, 1H), 7.60-7.63(d, 1H), 7.27-7.30(d, 1H), 7.09-7.13(t, 1H), 7.01-7.03(t, 1H), 6.96(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.54-3.61(m, 1H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.45-2.50(m, 1H), 2.10(brs, 1H), 1.88-1.97(m, 1H), 1.66-1.74(m, 5H), 1.47-1.59(m, 5H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 323.3; Pureza HPLC = 90.83 %.

EJEMPLO 18: 1-(4-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (18)

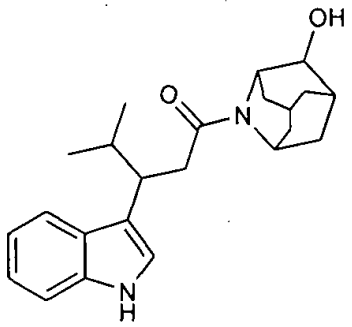


(18)

Síntesis de Compuesto (18): Compuesto (18) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de

petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (18). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92(brs, 1H),7. 75-7.54(m, 1H), 7.35-7.27(m, 1H), 7.14-7.01(m, 2H), 6.96(brs, 1H), 4.73-4.64(d, 1H),3.89(s, 1H), 3.67(s, 1H), 3.37-3.60(m,1H), 2.67-2.79(m,1H),2.59-2.46(m,1H), 2.08-1.86(m,3H),1.75-1.60(m,5H), 1.53-1.44(m, 2H), 1.38-1.42 (m, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; Pureza HPLC = 98.80 %.

EJEMPLO 19: 1-(4-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)-4-metilpentan-1-ona (19)

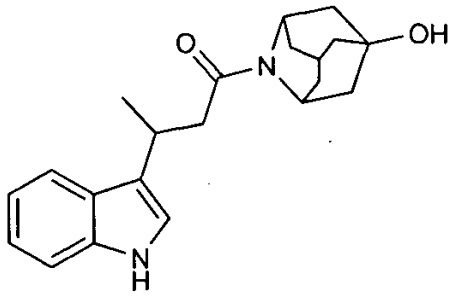


(19)

Síntesis de Compuesto (19): Compuesto (19) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (19). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06-7.98(d,

1H),7.70-7.56(d, 1H), 7.36-7.24(m, 1H), 7.16-7.01(m, 2H), 6.98-6.91(d, 1H), 4.57-4.56(d, 1H), 3.83-3.39(m, 2H), 3.25-2.90(m, 2H), 2.80-2.66(m, 1H),2.16-2.02(m, 1H),1.98-1.66(m,4H), 1.54-1.08(m, 6H), 0.961-0.89 (d, 6H). LC-MS: (M+H)+ = 367.3; Pureza HPLC = 98.74 %.

EJEMPLO 20: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (20)

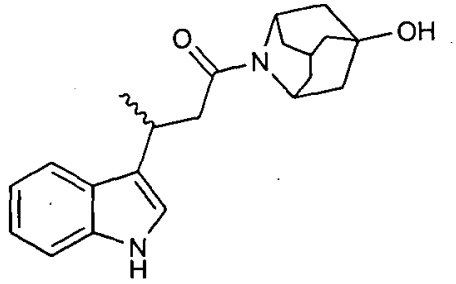


(20)

Síntesis de Compuesto (20): Compuesto (20) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (20). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H),

3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; Pureza HPLC = 94.22%.

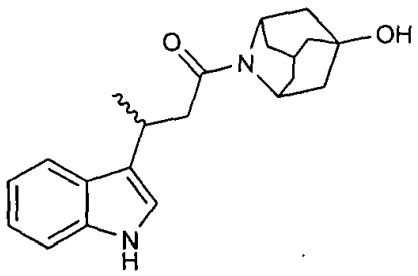
EJEMPLO 21: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (21)



(21)

Síntesis de Compuesto (21) (pico-1): Racemato de Compuesto (20) se separó usando HPLC para dar enantiómero Compuesto (21) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H), 3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; Pureza HPLC = 98.2 %, Pureza quiral: (RT = 19.9 min).

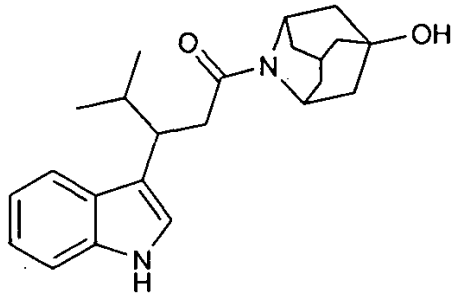
EJEMPLO 22: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (22)



(22)

Síntesis de Compuesto (22) (pico-1): Racemato de Compuesto (20) se separó usando HPLC para dar enantiómero Compuesto (22) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H), 3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; Pureza HPLC = 97.8 %; Pureza quiral: (RT = 22.28 min).

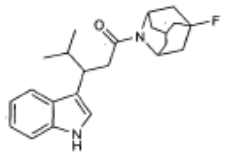
EJEMPLO 23: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)-4-metilpentan-1-ona (23)



(23)

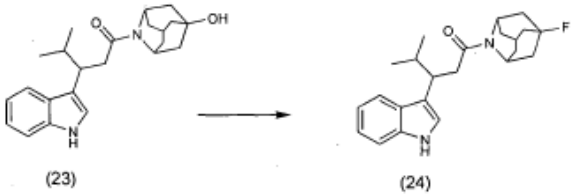
Síntesis de Compuesto (23): Compuesto (23) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener (23). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.77(s,1H), 7.50-7.53(d,1H), 7.28-7.31(d,1H), 7.07(s,1H), 6.99-7.04(t,1H), 6.90-6.95(t,1H), 10 4.67(s,1H), 4.55-4.62(d,1H), 4.26-4.29(d,1H), 3.22-3.26(m,1H), 2.65-2.67(m,2H), 1.98(m,2H), 1.55-1.62(d,5H), 1.36-1.48(m,3H), 1.15-1.19(m,1H), 1.01-1.06(m,1H), 0.77-0.87(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 85.41%.

EJEMPLO 24: 1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)-4-metilpentan-1-ona (24)



(24)

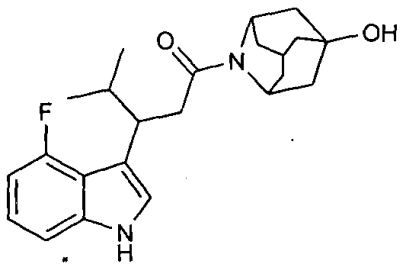
Esquema Sintético 12



(23) (24)

Síntesis de Compuesto (24): Bajo atmósfera de N2 a una solución agitada de Compuesto (23) (0.035g, 0.09mmol), DAST (0.015g, 0.09mmol) se añadió a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a la misma temperatura. Después de completar la reacción (reacción supervisada por TLC), la masa de reacción se mitigó con Solución de NaHSO3 y se extrajo con DCM (3x25 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (15mL), y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se cargó en Placa de TLC preparado (97:3. Cloroformo: Metanol) y Compuesto (24) (12 mg) se recolectó as pale yellow solid. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.94(s, 1H),7.57-7.59(d, 1H), 7.25-7.30(m, 1H),6.99-7.12(m, 2H), 6.93(s, 1H), 4.95(s, 1H),4.09(s, 1H),3.12-3.21(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H) 2.63-2.67(m, 1H), 2.08-2.25(m, 3H), 1.72-1.79(m, 2H), 1.61-1.69(m, 7H), 0.96-.98 (d,3H),.0.71-.81(d,3H).. LC-MS: (M+H)+ = 369.1; Pureza HPLC = 96.16%.

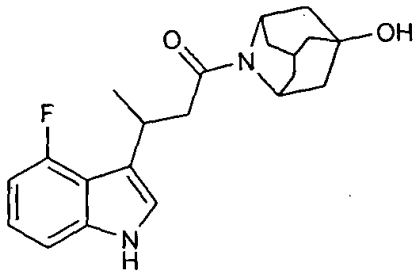
EJEMPLO 25: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-metilpentan-1-ona (25)



(25)

Síntesis de Compuesto (25): Compuesto (25) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (25). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.29-8.26(d, 1H), 7.14-7.02(m, 2H), 6.98(s, 1H), 6.77-6.71(t, 1H), 4.93(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.25(m, 1H), 2.91-2.66(m, 2H), 2.25(s, 1H), 2.16-2.05(m,2H), 1.72-1.34(m, 9H), 0.79-0.81(d,6H). LC-MS: (M+H)+ = 385.2; Pureza HPLC = 98.37 %.

EJEMPLO 26: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (26)

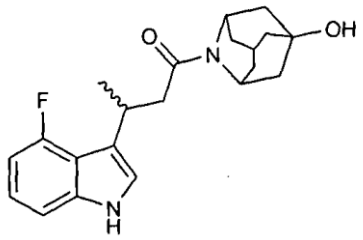


(26)

Síntesis de Compuesto (26): Compuesto (26) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante

evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (26). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; Pureza HPLC = 97.11 %.

EJEMPLO 27: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (27)

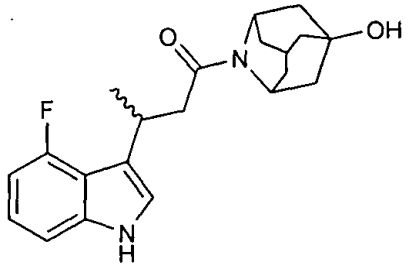


(27)

Síntesis de Compuesto (27) (pico-1): Racemato de Compuesto (26) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero, Compuesto (27) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; Pureza HPLC = 99.60%; Columna: Paq. quiral IA. 4.6mmX250mm, fase

móvil: Hexanos: EtOH (8:2), pureza quiral = 92.25% (RT = 12.52 min).

EJEMPLO 28: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (28)

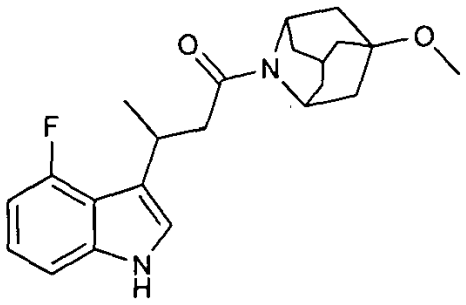


(28)

Síntesis de Compuesto (28) (pico-2): Racemato de Compuesto (26) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero, Compuesto (28) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; Pureza HPLC = 94.43 %; Columna: Paq. quiral IA. 4.6mmX250mm, fase móvil: Hexanos: EtOH (8:2), Pureza quiral = 99.69% (RT= 11.13 min).

EJEMPLO 29: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-metoxi-2-

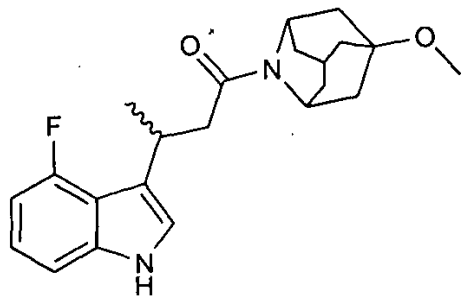
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (29)



(29)

Síntesis de Compuesto (29): Compuesto (29) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (29). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 97.80 %.

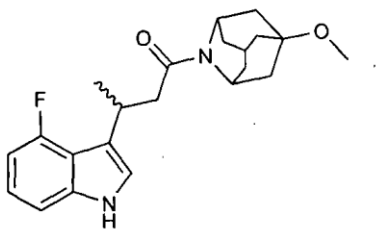
EJEMPLO 30: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (30)



(30)

Síntesis de Compuesto (30) (pico-1): Racemato de Compuesto (29) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (30) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 99.56 %; Pureza quiral = 99.75% (RT=13.52 min, Columna: Paq. quiral IA, 4.6mmX250mm, fase móvil: MTBE:MeOH (98:02).

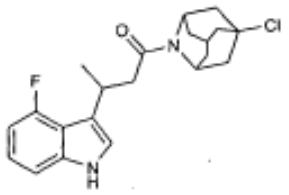
EJEMPLO 31: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (31)



(31)

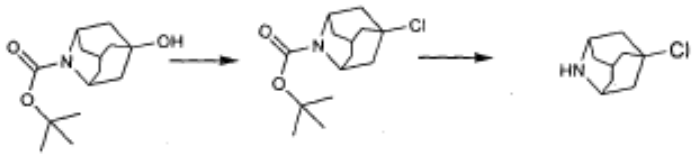
Síntesis de Compuesto (31) (pico-2): Racemato de Compuesto (29) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (31). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 95.79%; Pureza quiral = 99.88% (RT=16.37 min, Columna: Paq. quiral IA, 4.6mmX250mm, fase móvil: MTBE:MeOH (98:02).

EJEMPLO 32: 1-(5-cloro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona



(32)

Esquema Sintético 13



Intermedio 6 Intermedio 43 Intermedio 44

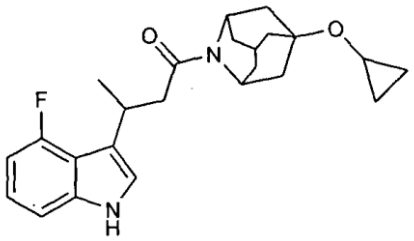
Síntesis de *tert*-butil 5-cloro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-43): A una solución agitada de Intermedio-6 (70 mg,

0.19mmol) en CCl4 (3 mL), SOCl2 (1.5 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LC-MS), la masa de reacción se concentró para dar el Intermedio-43 (60 mg).

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético 5-cloro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, (Intermedio-44): Intermedio-44 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-20 (Esquema 1).

Síntesis de Compuesto (32): Compuesto (32) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (32).1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.02-8.06(d, 1H), 7.01-7.09(m, 2H),6.94(s,1H), 6.67-6.73(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.54-3.61(m, 1H), 2.79-2.88(m, 1H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.12-2.26(m,4H), 1.81-2.02(m, 3H), 1.58(m,4H), 1.36-1.43(d,3H).. LC-MS: (M+H)+ = 376.1; Pureza HPLC = 90.30%.

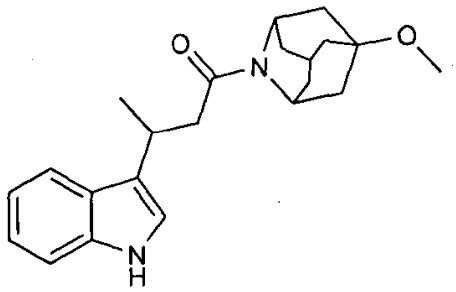
EJEMPLO 33: 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (33)



(33)

Síntesis de Compuesto (33): Compuesto (33) se sintetizó usando intermedio 20 y siguiendo el procedimiento para hacer el Compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (33). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ8.07(s, 1H), 6.97-7.07(m, 2H),6.95-6.94(d,1H), 6.66-6.72(t, 1H), 4.97(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.53-3.60(m, 1H),3.00-3.12(dd, 2H), 2.79-2.89(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.16-2.25(d,1H),2.13-2.26(d,1H), 1.54-1.74(m,8H), 1.36-1.38(d,3H), 0.87-.89(m,1H) , 0.41-0.47(m,2H), 0.07(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 411.2; Pureza HPLC = 96.10 %.

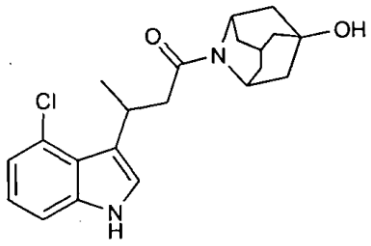
EJEMPLO 34: 3-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-il)butan-1-ona (34)



(34)

Síntesis de Compuesto **(34):** Compuesto (34) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (34). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.95(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.26-7.29(d, 1H) 7.07(m, 2H), 6.95(s, 1H), 4.99(brs, 1H), 4.10(brs, 1H), 3.50-3.67(m, 1H), 3.00-3.12(d, 3H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.46-1.72 (m, 6H), 1.36-1.38(d, 3H), 0.99-1.46 (m, 4H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 90.44 %.

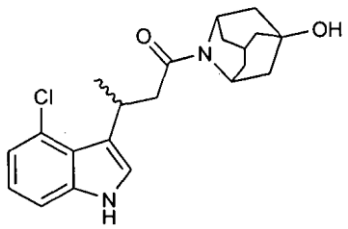
EJEMPLO 35: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-il)butan-1-ona (35)



(35)

Síntesis de Compuesto (35): Compuesto (35) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (35). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; Pureza HPLC = 93.64 %.

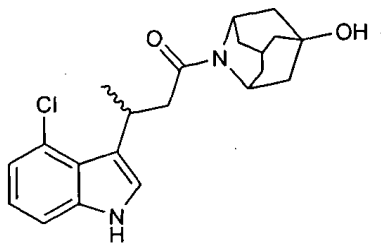
EJEMPLO 36: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (36)



(36)

Síntesis de Compuesto (36) (pico-1): Racemato de Compuesto (35) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (36) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; Pureza HPLC = 91.31 %; Pureza quiral = 98.36% (RT = 17.89 min).

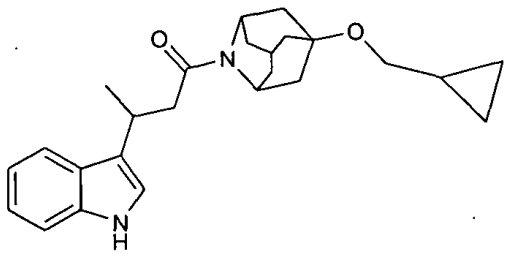
EJEMPLO 37: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (37)



(37)

Síntesis de Compuesto (37) (pico-2): Racemato de Compuesto (35) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (37) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; Pureza HPLC = 97.96 %; Pureza quiral = 99.11% (RT = 15.94 min).

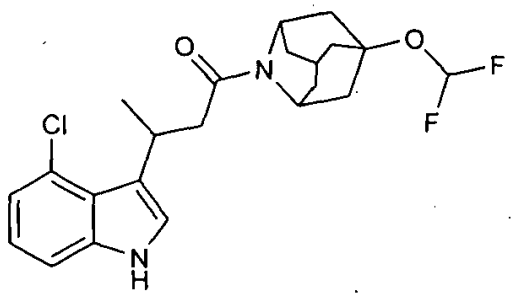
EJEMPLO 38: 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]-3-(1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (38)



(38)

Síntesis de Compuesto (38): Compuesto (38) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (38). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.26-7.29(d,2H), 7.01-7.02(m,2H), 4.98(brs,1H), 4.09(brs,1H), 3.45-3.61(m, 1H), 3.08-3.16(dd, 2H), 2.55-2.64(m, 2H), 2.09-2.36(m,2H), 1.61-1.82(m, 9H), 1.41-1.43(d,3H), 0.86-0.89(m,1H), 0.41-0.47(m,2H), 0.07(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 393.3; Pureza HPLC = 95.10 %.

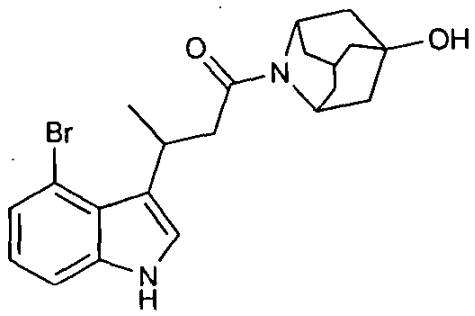
EJEMPLO 39: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-[5-(difluorometoxi)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]butan-1-ona (39)



(39)

Síntesis de Compuesto (39): Compuesto (39) se sintetizó mediante siguiendo el procedimiento para hacer el y Compuesto (1) (Esquema 2) y Compuesto (13) (Esquema 8). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (39). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.22(brs, 1H), 7.06(brs, 2H), 6.99-7.01(m, 2H), 5.9-6.4(t, 1H), 5.03(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 4.03-4.04(m, 1H), 2.83-2.87(m, 1H), 2.49-2.57(m, 1H), 2.28(brs, 1H), 1.93(m, 1H), 1.62-2.01 (m, 10H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 423.2; Pureza HPLC = 92.19 %.

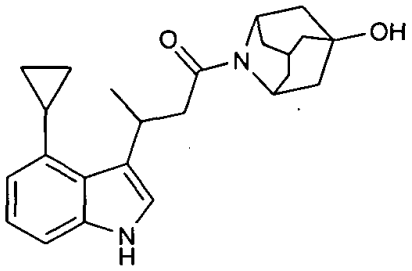
EJEMPLO 40: 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (40)



(40)

Síntesis de Compuesto (40): Compuesto (40) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (40). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.21 (brs, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.14-7.17 (d, 1H), 6.92-6.97 (t, 1H), 4.80(brs, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33(brs, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.19(brs, 1H), 1.69(brs, 2H), 1.62-2.01 (m, 8H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 418.1; Pureza HPLC = 92.77 %.

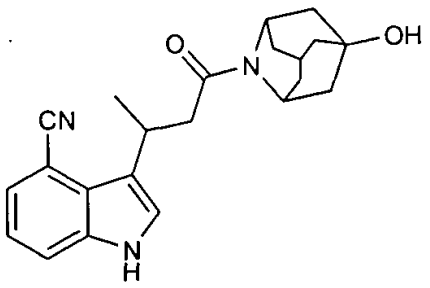
EJEMPLO 41: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (41)



(41)

Síntesis de Compuesto (41): Compuesto (41) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (41). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.97(brs, 1H), 7.01-7.1 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H, 6.66-6.68 (d, 1H), 5.03(brs, 1H), 4.19(brs, 2H), 2.77-2.83(m, 1H), 2.35-2.44(m, 2H), 2.24(brs, 1H), 1.75(brs, 2H), 1.57-1.66 (m, 8H), 1.36-1.38(d, 3H), 0.73-0.94 (m, 4H). LC-MS: (M+H)+ = 379.2; Pureza HPLC = 97.64%.

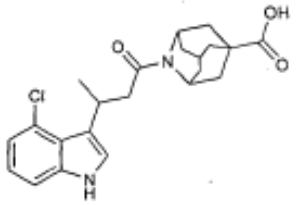
EJEMPLO 42: 3-[4-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-oxobutan-2-il]-1*H*-indol-4-carbonitrilo (42)



(42)

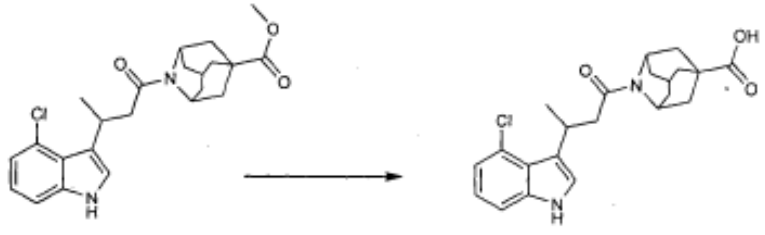
Síntesis de Compuesto (42): Compuesto (42) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (42). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.97(s,1H), 7.47-7.50(d,1H), 7.38-7.40(d,1H), 7.18(m,1H), 7.07-7.13(m,1H), 4.95(s,1H), 4.30(s,1H), 3.86-3.93(m,1H), 2.81-2.91(m,1H), 2.56-2.66(m,1H), 2.23(s,1H), 1.57-1.74(m,10H), 1.39-1.41(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 364.2; Pureza HPLC = 97.36 %.

EJEMPLO 43: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico ácido (43)



(43)

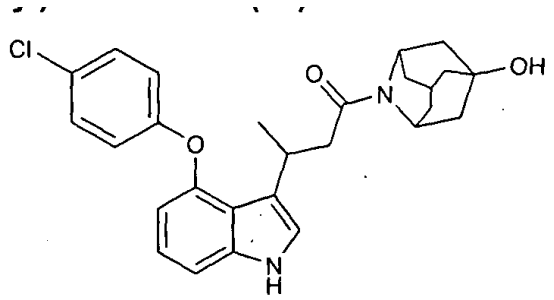
Esquema Sintético 14



Intermedio 45 (43)

Síntesis de Compuesto (43): Compuesto (43) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-26 (Esquema 4). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (43). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 12.25(s,1H), 11.20(s,1H), 7.29-7.31(m,2H), 6.96-7.04(m,2H), 4.78(s,1H), 4.28(s,1H), 3.92-3.99(m,1H), 2.55-2.76(m,2H), 2.11(s,1H), 1.59-1.89(m,10H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 401.1; Pureza HPLC = 89.33 %.

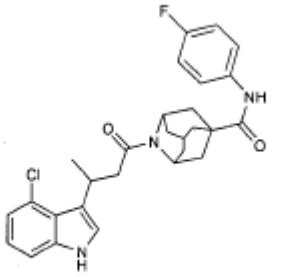
EJEMPLO 44: 3-[4-(4-clorofenoxi)-1*H*-indol-3-il]-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (44)



(44)

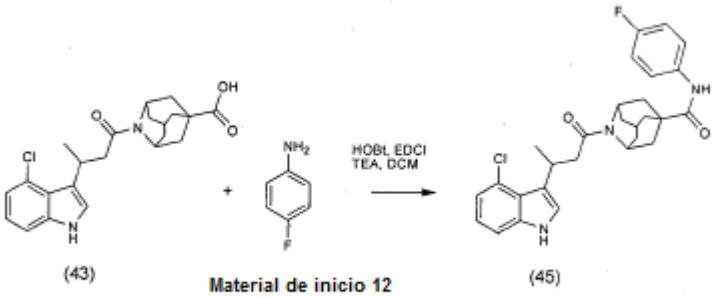
Síntesis de Compuesto (44): Compuesto (44) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (44). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.12(s,1H), 7.21-7.24(m,2H), 7.04-7.07(m,2H), 6.94-7.01(m,2H), 6.92-6.93(m,1H), 6.40-6.43(d,1H), 4.94(s,1H), 4.11(s,1H), 3.57-3.63(m,1H), 2.78-2.85(m,1H), 2.32-2.42(m,1H), 2.16(s,1H), 1.66-1.69(d,3H), 1.43-1.47(m,7H), 1.38-1.39(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 465.2; Pureza HPLC = 99.73 %.

EJEMPLO 45: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-*N*-(4-fluorofenil)-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxamida (45)



(45)

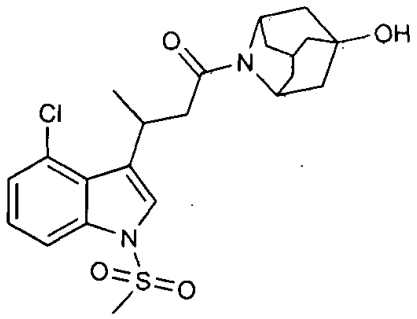
Esquema Sintético 15



(43) Material de inicio 12 (45)

Síntesis de Compuesto (45): Compuesto (45) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (45). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.21-8.24(d,1H), 7.34-7.42(m,2H), 7.19(m,2H), 6.91-7.04(m,5H), 4.96(s,1H), 4.18(s,1H), 4.01-4.12(m,1H), 2.80-2.89(m,1H), 2.41-2.59(m,1H), 2.19-2.26(m,1H), 1.60-1.97m,10H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 494.2; Pureza HPLC = 98.06 %.

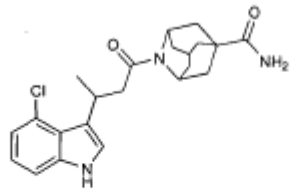
EJEMPLO 46: 3-[4-cloro-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il]-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (46)



(46)

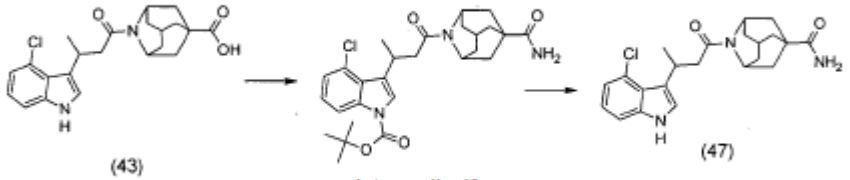
Síntesis de Compuesto (46): Compuesto (46) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (46). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.74-7.77(m, 1H), 7.20-7.22(m, 3H), 5.01(s, 1H), 4.22(s, 1H), 4.08(s, 1H), 3.02(s,3H), 2.73-2.802(m,1H), 2.33-2.42(m,1H), 2.28(s,1H), 1.77(s,2H), 1.60-1.66(m,9H), 1.34-1.36(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 451.1; Pureza HPLC = 94.52 %.

EJEMPLO 47: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxamida (47)



(47)

Esquema Sintético 16

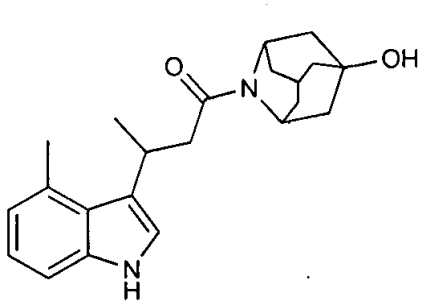


(43) Intermedio 46 (47)

Síntesis de tert-butil 3-(4-(5-carbamoil-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-4-cloro-1H-indol-1-carboxilato (Intermedio-46): a una solución agitada de compuesto 43 (0.070 g, 0.17 mmol) en MeCN (2 mL), piridina (0.016 g, 0.21 mmol) se añadió, seguido por di-tert-butil dicarbonato (0.045 g, 0.21 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esto solución de bicarbonato de amonio sólido (0.021 g, 0.27 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O y se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-46 (30 mg) como un sólido blanco.

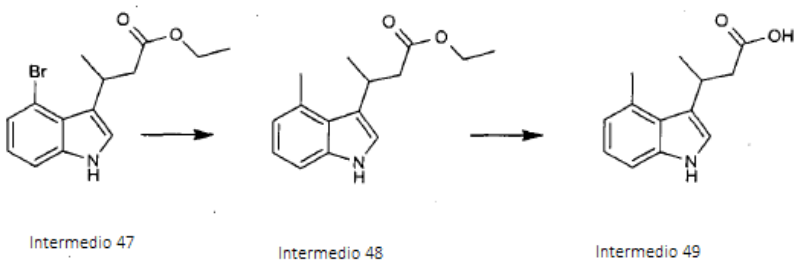
Síntesis de Compuesto (47): a una solución agitada de Intermedio-46 (0.030 g, 0.017 mmol) en DCM (1 mL), THFA (0.013 g, 0.11 mmol) se añadió a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a DCM y THFA. La mezcla de reacción fue además diluida con H_2O y se extrajo con EtOAc y was después se concentró para dar el material crudo el cual se purificó usando Cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtOAc para dar el compuesto (47) (145 mg) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ11.20(s,1H), 7.29-7.31(d,2H), 6.96-7.04(m,3H), 6.81(s,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 3.89-4.02(m,1H), 2.68-2.72(m,2H), 2.10(s,1H), 1.62-1.85(m,10H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 400.2; Pureza HPLC = 99.92 %.

EJEMPLO 48: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (48)



(48)

ESQUEMA SINTÉTICO 17



Intermedio 47 Intermedio 48 Intermedio 49

Síntesis de etil 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)butanato (Intermedio-47): Intermedio-47 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-41 (Esquema 11).

Síntesis de etil 3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butanato (Intermedio-48): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 25 mL de tolueno y 5 mL de agua. Al solvente agitado Intermedio-47 (4.4 g, 14.185 mmol) se añadió seguido por la adición de ácido metil borónico (1.696 g, 28.37 mmol), Fosfato de potasio tribásico (10.535 g, 49.647 mmol) y triciclohexil fosfina (0.397 g, 1.4185 mmol). La masa resultante se agitó a temperatura ambiente bajo purga de argón durante 30 minutos. Después Acetato de paladio (0.159, 0.7092 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. Después de

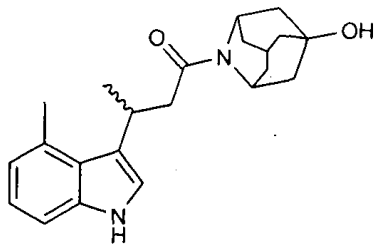
completar la reacción la masa de reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con etil acetato (100 mL X 3) y la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente de la capa orgánica se eliminó bajo presión reducida para arrojar el compuesto crudo. La masa cruda se purificó mediante cromatografía de columna usando 60-120 gel de sílice y 8% de etil acetato en Pet éter como eluyente para dar el Intermedio-48 (2.55 g).

Síntesis de 3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico ácido (Intermedio-49): Compuesto Intermedio-49 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-42(Esquema 11).

Síntesis de Compuesto (48): Compuesto (48) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (48). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6):δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H),

1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 98.43 %.

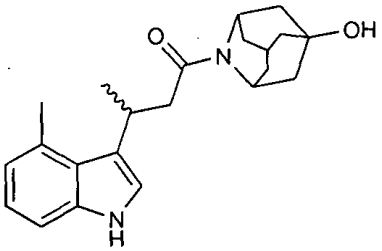
EJEMPLO 49: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (49)



(49)

Síntesis de Compuesto (49) (Pico-1): Racemato de Compuesto (48) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (49) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H), 1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 95.87 %; Pureza quiral = 100% (RT = 17.45 min), Columna: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil, hexano:IPA:DCM (75:15:10).

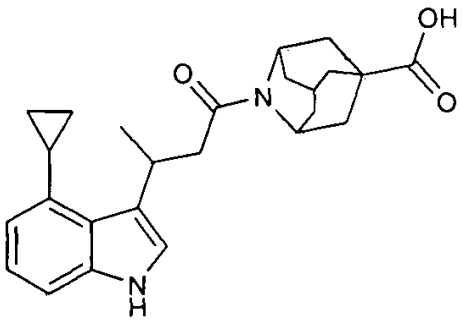
EJEMPLO 50: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (50)



(50)

Síntesis de Compuesto (50) (pico-2): Racemato de Compuesto (48) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero, Compuesto (50) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H), 1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 98.64 %; Pureza quiral = 100% (RT = 21.17 min), Columna: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil, hexano:IPA:DCM (75:15:10).

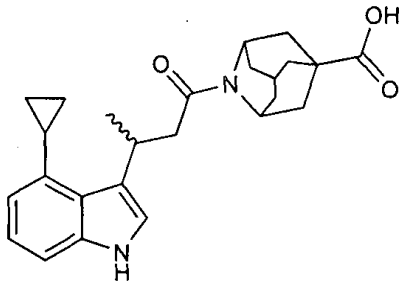
EJEMPLO 51: ácido 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxílico (51)



(51)

Síntesis de Compuesto (51): Compuesto (51) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto 43 (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Petróleo DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (51). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.2; Pureza HPLC = 91.19 %.

EJEMPLO 52: ácido 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxílico (52)

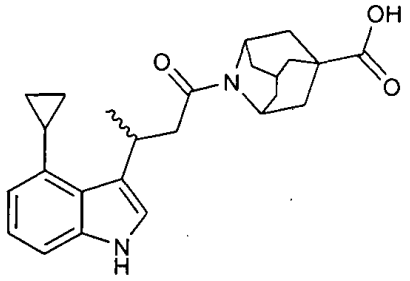


(52)

Síntesis de Compuesto (52) (pico-1): Racemato de Compuesto (51) se separó usando HPLC quiral para dar

enantiómero Compuesto (52) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.3; Pureza HPLC = 89.77 %; Pureza quiral = 100% (RT = 8.29 min), Columna: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil, hexano:IPA:DCM (75:15:10).

EJEMPLO 53: ácido 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (53)

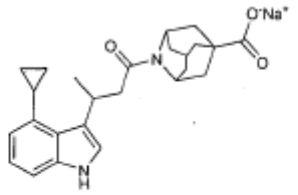


(53)

Síntesis de Compuesto (53) Pico-2: Racemato de Compuesto (51) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero, Compuesto (53) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.3; Pureza HPLC = 86.37%; Pureza quiral =

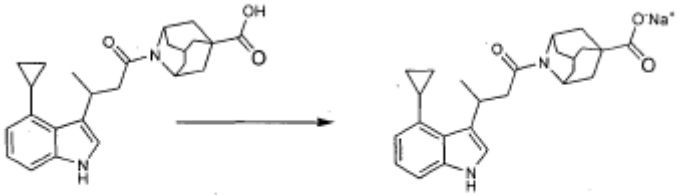
94.78% (RT = 11.60 min), Columna: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil, hexano:IPA:DCM (75:15:10).

EJEMPLO 54: sal de sodio de ácido 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (sal de sodio) (54)



(54)

Esquema Sintético 18

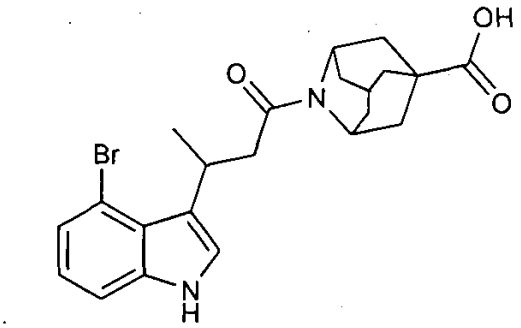


(51) (54)

Síntesis de Compuesto (54) (Sal de sodio): a una solución agitada de Compuesto (51) (306 mg, 0.72 mmol) en THF: MeOH: H_2O (2 mL: 3mL: 1mL), hidróxido de sodio (26 mg, 0.65 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción resultante se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla de reacción se concentró, seguido por trituración con mezcla de hexano: éter para dar el compuesto (54) (sal de sodio) (25 mg) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ. 10.92 (s,1H), 7.12-7.15(m,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.54-6.57(d,1H),

4.69(s,1H), 4.17(s,1H), 4.02-4.03(m,1H), 3.39-3.41(m,2H), 2.61-2.7(m,2H), 1.28-1.79(m,13H), 0.89-0.92(m,2H), 0.70-0.76(m,2H)LC-MS: (M+H)+ = 407.3; Pureza HPLC = 96.31 %.

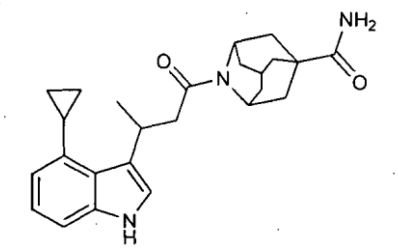
EJEMPLO 55: ácido 2-[3-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (55)



(55)

Síntesis de Compuesto (55): Compuesto (55) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Petróleo DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (55). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.25(s,1H), 11.20(s,1H), 7.32-7.36(m,2H), 7.14-7.17(d,1H), 6.92-6.97(t,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 4.01-4.05(m,1H), 2.70-2.77(m,2H), 2.11(s,2H), 1.60-1.89(m,9H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 445.1; Pureza HPLC = 90.50 %.

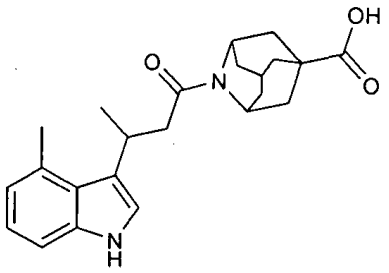
EJEMPLO 56: 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxamida (56)



(56)

Síntesis de Compuesto (56): Compuesto (56) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (47) (Esquema 16). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (56). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.79(s, 1H), 9.50(s, 2H), 7.01-7.17(m, 1H), 6.88-6.93(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.55-6.58(d, 1H), 4.74(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(d,1H), 2.6-2.8(m,3H), 2.07-2.08(m,2H), 1.15-1.98(m,12H), 0.83-0.95(m,2H), 0.70-0.95(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 406.2; Pureza HPLC = 88.73 %.

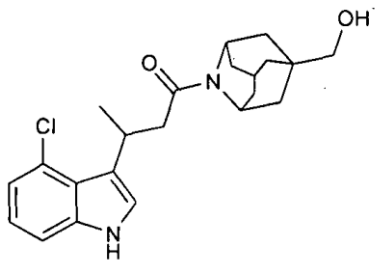
EJEMPLO 57: ácido 2-[3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (57)



(57)

Síntesis de Compuesto (57): Compuesto (57) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (57). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.25(s,1H), 10.78(s,1H), 7.12-7.15(m,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 3.76-3.80(m,1H), 2.61-2.68(m,5H), 2.08-2.11(m,1H), 1.48-1.88(m,10H), 1.24-1.26(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; Pureza HPLC = 99.05 %.

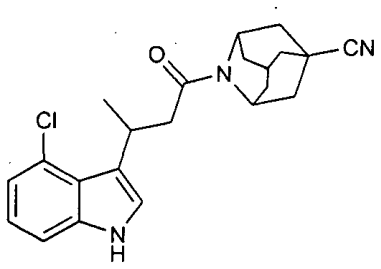
EJEMPLO 58: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-[5-(hidroximetil)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]butan-1-ona (58)



(58)

Síntesis de Compuesto (58): Compuesto (58) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (58). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 11.19(s,1H), 7.28-7.31(m,2H), 6.96-7.04(m,2H), 4.72(s,1H), 4.42-4.45(m,1H), 4.24(s,1H), 3.91-3.95(m,1H), 2.99-3.01(m,2H), 2.67-2.75(m,3H), 2.07(s,1H), 1.42-1.63(m,9H), 1.25-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; Pureza HPLC = 97.41 %.

EJEMPLO 59: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (59)

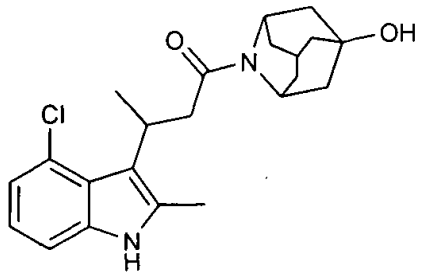


(59)

Síntesis de Compuesto (59): Compuesto (59) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (59). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.10(s,1H), 7.21-7.25(m,1H), 7.00-7.03(m,3H), 4.90(s,1H), 4.02-4.12(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.37-2.49(m,1H), 2.06-2.12(m,3H), 1.60-1.94(m,8H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 382.3; Pureza HPLC = 97.62 %.

EJEMPLO 60: 3-(4-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (60)

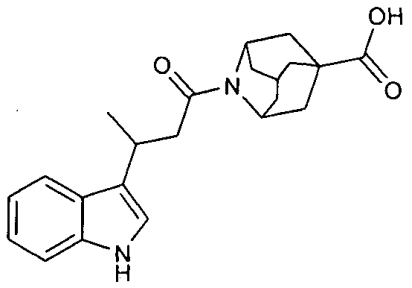


(60)

Síntesis de Compuesto (60): Compuesto (60) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (60). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.86-7.89(d,1H), 7.08-7.10(d,1H), 6.99-7.03(m,1H), 6.88-6.94(t,1H), 4.91-5.00(m,1H), 4.00-4.33(m,2H), 2.56-

2.67(m,1H), 2.40(s,3H), 2.21-2.24(m,1H), 1.74-1.80(m,2H), 1.54(m,9H), 1.36-1.38(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; Pureza HPLC = 98.42 %.

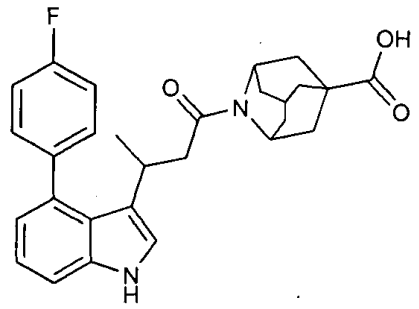
EJEMPLO 61: ácido 2-[3-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (61)



(61)

Síntesis de Compuesto (61): Compuesto (61) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (61). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.21(s,1H), 10.77(s,1H), 7.51-7.54(d,1H), 7.29-7.32(m,1H), 7.12-7.13(d,1H), 7.01-7.06(t,1H), 6.92-10 6.97(t,1H), 4.72(s,1H), 4.20(s,1H), 3.39-3.45(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.09(s,1H), 1.85(s,2H), 1.73-1.77(d,3H), 1.43-1.66(m,6H), 1.29-1.31(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 93.96 %.

EJEMPLO 62: ácido 2-{3-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]butanoil}-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (62)

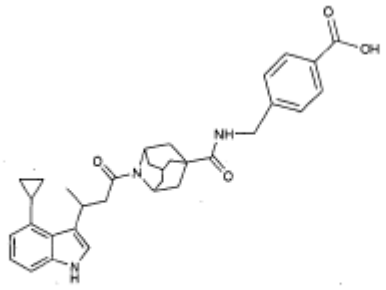


(62)

Síntesis de Compuesto (62): Compuesto (62) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (62). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.30(s,1H), 7.31-7.39(m,2H), 7.25-7.29(d,1H), 7.08-7.12(t,1H), 7.04-7.05(m,3H), 6.82-6.85(d,1H), 4.75(s,1H), 3.56-3.68(t,1H), 3.13-3.14(d,1H), 2.25-2.30(m,2H), 1.88-1.92(m,3H), 1.71-1.75(m,6H), 1.58(s,3H), 1.48-1.54(d,2H). LC-MS: (M+H)+ = 461.2; Pureza HPLC = 95.42 %.

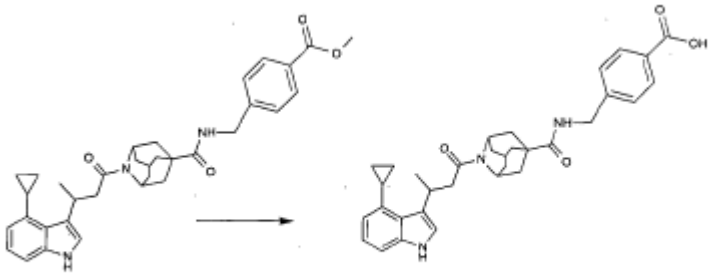
EJEMPLO 63: ácido 4-{[({2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-

il}carbonil)amino]metil}benzoico (63)



(63)

Esquema Sintético 19

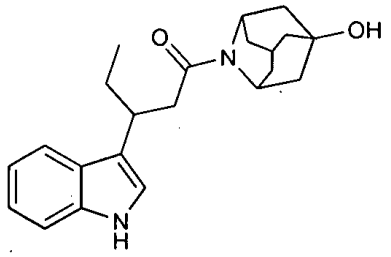


Intermedio 50 (63)

Síntesis de Compuesto (63): Compuesto (63) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (63). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.80(s,1H), 10.81(s,1H), 8.12-8.20(m,1H), 7.86-7.89(d,2H), 7.28-7.31(m,2H), 7.12-7.17(t,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.77(s,1H), 4.30(s,2H), 4.04(s,1H), 2.61-2.80(m,1H),2.50-2.54(m,2H), 2.08-2.13(t,1H), 1.86-1.91(m,4H), 1.63-1.78(m,6H), 1.50-

1.55(d,1H), 1.28-1.31(d, 3H), 0.89-0.91(m,2H), 0.69-0.74(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 540.3; Pureza HPLC = 95.62 %.

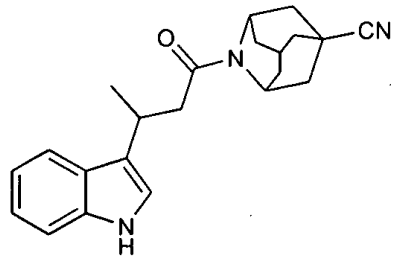
EJEMPLO 64: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)pentan-1-ona (64)



(64)

Síntesis de Compuesto (64): Compuesto (64) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (64). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.03(s,1H), 7.58-7.61(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 6.99-7.04(t,1H), 6.94(s,1H), 4.93(s,1H), 4.01-4.04(d,1H), 3.25-3.35(m,1H), 2.70-2.79(m,1H), 2.56-2.59(m,1H), 2.03-2.17(d,1H), 1.75-1.85(m,2H), 1.56-1.65(m,5H), 1.31-1.45(m,3H), 1.18-1.22(m,2H), 0.77-0.82(m,3H) LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 94.01 %.

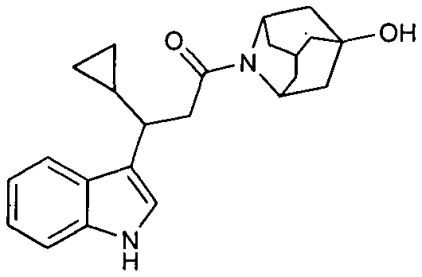
EJEMPLO 65: 2-[3-(1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (65)



(65)

Síntesis de Compuesto (65): Compuesto (65) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (65). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92-7.95(d,1H), 7.58-7.61(d,1H), 7.27-7.32(t,1H), 7.09-7.13(t,1H), 7.01-7.06(t,1H), 6.95(d,1H), 4.83-4.87(d,1H), 3.83-3.94(d,1H), 3.55-3.62(m,1H), 2.69-2.77(m,1H), 2.42-2.50(m,1H), 2.07-2.10(m,1H), 1.93-2.00(m,4H), 1.86(s,1H), 1.74-1.79(d,1H), 1.57-1.64(m,4H), 1.40-1.43(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 348.2; Pureza HPLC = 91.69 %.

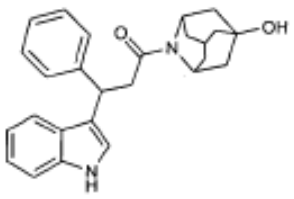
EJEMPLO 66: 3-ciclopropil-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (66)



(66)

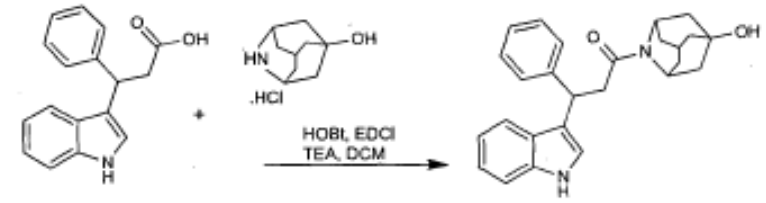
Síntesis de Compuesto (66): Compuesto (66) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (66). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.01-8.05(m,1H), 7.59-7.62(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 6.98-7.04(m,2H), 4.93(s,1H), 4.60-4.61(d,1H), 4.08-4.11(d,1H), 2.84-2.91(m,1H), 2.65-2.78(m,2H), 2.04-2.18(s,1H), 1.65(s,2H), 1.57(s,2H), 1.44(m,2H), 1.32-1.34(m,3H), 0.47-0.56(m,1H), 0.35-0.39(m,1H), 0.25-0.32(m,1H), 0.06-0.13(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2; Pureza HPLC = 93.07 %.

EJEMPLO 67: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (67)



(67)

Esquema Sintético 20



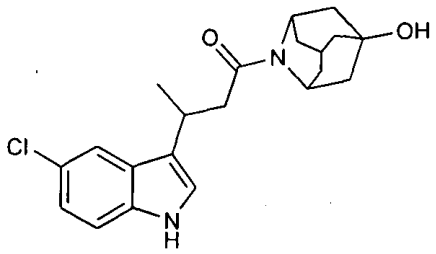
Intermedio 51 (67)

Síntesis de 3-(1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropanoico ácido (Intermedio-51): Intermedio-51 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-42 (Esquema 11).

Síntesis de Compuesto (67): Compuesto (67) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (67). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.85(s,1H), 7.28-7.33(m,5H), 7.18-7.23(t,2H), 7.07-7.12(t,1H), 6.97-7.02(t,1H), 6.83-6.88(t,1H), 4.67-4.71(m,1H), 4.62-

4.65(m,1H), 4.56(s,1H), 4.35(s,1H), 3.01-3.08(m,2H), 1.98-2.13(d,1H), 1.63(s,2H), 1.55(s,1H), 1.47-1.50(d,3H), 1.38-1.41(m,2H), 1.25-1.28(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; Pureza HPLC = 94.67 %.

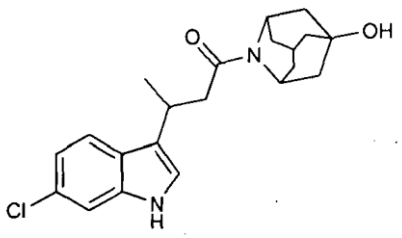
EJEMPLO 68: 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (68)



(68)

Síntesis de Compuesto (68): Compuesto (68) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (68). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.10(s,1H), 7.55-7.56(d,1H), 7.21-7.25(d,1H), 7.04-7.07(d,1H), 6.99(s,1H), 4.97(s,1H), 4.03-4.13(m,1H), 3.54-3.62(m,1H), 2.64-2.72(d,1H), 2.44-2.54(d,1H), 2.15-2.30(m,2H), 1.76(s,4H), 1.70(s,3H), 1.62(s,2H), 1.38-1.40(d,3H) .LC-MS: (M+H)+ = 373.1; Pureza HPLC = 92.50 %.

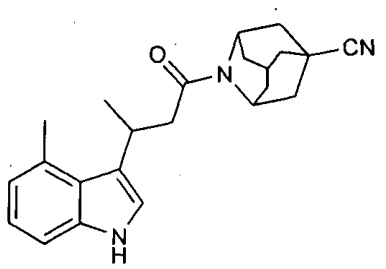
EJEMPLO 69: 3-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (69)



(69)

Síntesis de Compuesto (69): Compuesto (69) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (69). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.03(s,1H), 7.49-7.51(d,1H), 7.27(s,1H), 6.95-7.01(m,2H), 4.91-5.01(s,1H), 4.08(s,1H),3.56-3.58(m,1H), 2.69-2.73(d,1H), 2.54(s,1H), 2.11-2.27(m,1H), 1.8(s,1H), 1.68(s,9H), 1.37-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 373.1; Pureza HPLC = 91.91 %.

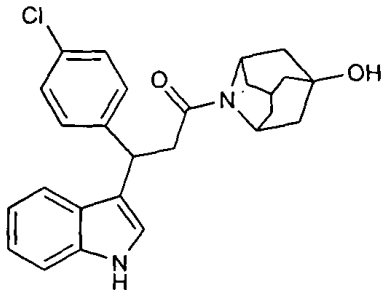
EJEMPLO 70: 2-[3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (70)



(70)

Síntesis de Compuesto (70): Compuesto (70) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (70). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.94(s,1H), 7.12-7.14(d,1H), 6.96-7.02(m,2H), 6.77-6.79(d,1H), 4.91(s,1H), 4.04(s,1H), 3.89(s,1H), 2.65(s,3H), 2.37-2.48(m,1H), 2.25-2.30(m,1H), 2.12(s,2H), 2.06(s,2H), 1.98-2.02(d,2H), 1.86-1.94(s,2H), 1.71-1.77(m,3H), 1.34-1.36(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 362.2; Pureza HPLC = 95.85 %.

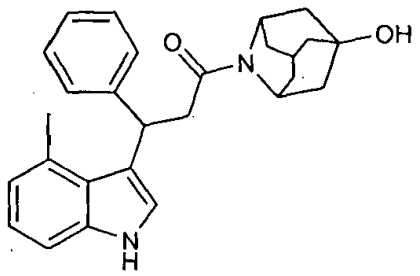
EJEMPLO 71: 3-(4-clorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (71)



(71)

Síntesis de Compuesto (71): Compuesto (71) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (71). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.01-8.13(t,1H), 7.25-7.28(d,2H), 7.18(m,4H), 7.05-7.10(t,1H), 6.93-6.96(d,2H), 4.92(s,1H), 4.79(s,1H), 4.11(s,1H), 2.97-3.05(m,2H), 2.15(s,1H), 1.69(s,7H), 1.45(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 435.1; Pureza HPLC = 95.96 %.

EJEMPLO 72: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (72)

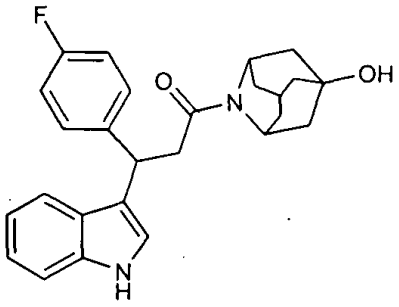


(72)

Síntesis de Compuesto (72): Compuesto (72) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de

petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (72). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.13-8.21(d,1H), 7.14-7.15(d,4H), 7.04-7.11(m,2H), 6.99(s,1H), 6.90-6.96(m,1H), 6.64-6.66(d,1H), 5.08-5.13(t,1H), 4.92(s,1H), 4.13(s,1H), 2.89-3.02(m,2H), 2.4(d,3H), 2.08-2.21(m,1H), 1.81(s,1H), 1.68(s,2H), 1.62(s,2H), 1.39(s,2H), 0.78-0.90(m,3H). LC-MS: (M+H)+= 415.2; Pureza HPLC = 99.51 %.

EJEMPLO 73: 3-(4-fluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (73)

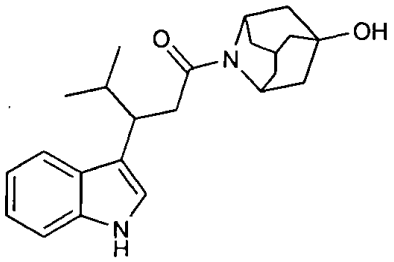


(73)

Síntesis de Compuesto (73): Compuesto (73) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (73). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.87(s,1H),

7.28-7.31(m,5H), 6.98-7.05(m,3H), 6.84-6.89(t,1H), 4.58-4.71(m,3H), 4.36(s,1H), 2.97-3.12(m,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.64(s,2H), 1.41-1.55(m,6H), 1.20.-1.35(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; Pureza HPLC = 95.83 %.

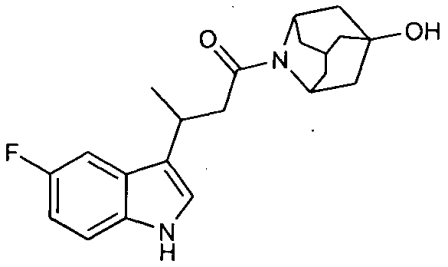
EJEMPLO 74: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-metil-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)pentan-1-ona (74)



(74)

Síntesis de Compuesto (74): Compuesto (74) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (74). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.77(s,1H), 7.11-7.13(d,2H), 6.85-6.90(t,1H), 6.64-6.66(d,1H), 4.66(s,1H), 4.58-4.62(d,1H), 4.38-4.40(d,1H), 3.70(s,1H), 2.67-2.76(m,2H), 2.64(s,3H), 2.05-2.16(d,1H), 1.84-1.86(m,1H), 1.52-1.64(m,5H), 1.36-1.48(m,5H), 0.82-0.90(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; Pureza HPLC = 97.77 %.

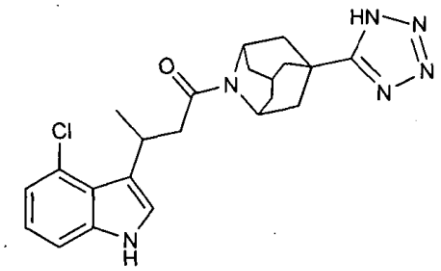
EJEMPLO 75: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (75)



(75)

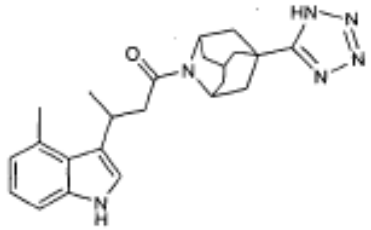
Síntesis de Compuesto (75): Compuesto (75) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (75). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.88(s, 1H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.21-7.24(m, 1H), 6.85-6.91(m, 1H), 4.78(s,1H), 4.58-4.64(d,1H), 4.23-4.25(d,1H), 3.16-3.39(m,2H), 2.53-2.69(m,2H), 2.15-2.17(m,1H), 1.65(s,2H), 1.54-1.57(m,3H), 1.36-1.49(m,4H), 1.29-1.30(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 356.1; Pureza HPLC = 98.0 %.

EJEMPLO 76: 3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]butan-1-ona (76)



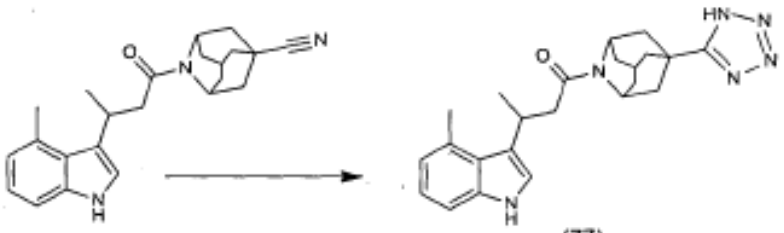
Síntesis de Compuesto (76): Compuesto (76) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (76). 1H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 7.10-7.21(m,3H), 6.93(s,2H), 4.30-4.35(d,1H), 4.08(s,1H), 2.89(s,1H), 2.54-2.61(m,2H), 1.90-1.94(m,4H), 1.74-1.77(m,5H), 1.24-1.37(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 426.1; Pureza HPLC = 99.36 %.

EJEMPLO 77: 3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]butan-1-ona (77)



(77)

Esquema Sintético 21

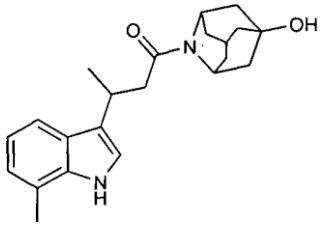


Intermedio 52 (77)

Síntesis de Compuesto (77): a una solución agitada de Intermedio-52 (20 mg, 0.05 mmol) en tolueno (10 mL) NaN_3 (37 mg, 0.5 mmol) se añadió junto con cloruro de trimetiltina (49mg, 0.25mmol) bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de completar la reacción (supervisada mediante TLC), la mezcla de reacción se mitigó con agua y se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó mediante TLC prep. eluido con DCM: MeOH para dar el compuesto (77) (8 mg) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 7.06-7.15(m,2H), 6.84-6.94(m,1H), 6.67-6.72(m,1H), 4.69-4.81(m,1H), 4.30-4.35(d,1H), 3.92-3.98(m,1H), 2.82-

2.90(m,1H), 2.68(d,3H), 2.57-2.64(m,1H), 2.21(s,1H), 1.96-2.11(m,5H), 1.8(s,3H), 1.70-1.74(m,2H), 1.57-1.61(d,1H), 1.38-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 405.2; Pureza HPLC = 98.31 %.

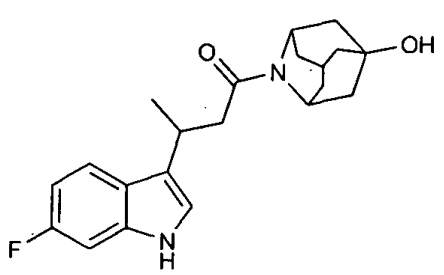
EJEMPLO 78: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(7-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (78)



(78)

Síntesis de Compuesto (78): Compuesto (78) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (78). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.88(s,1H), 7.44-7.46(d,1H), 6.90-7.03(m,3H), 3.52-3.61(m,1H), 2.72-2.79(m,1H), 2.40-2.50(m,1H), 2.40(m,3H), 2.22-2.23(m,1H), 1.70(s,3H), 1.49-1.61(m,6H), 1.45(s,3H), 1.40-1.43(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 97.30 %.

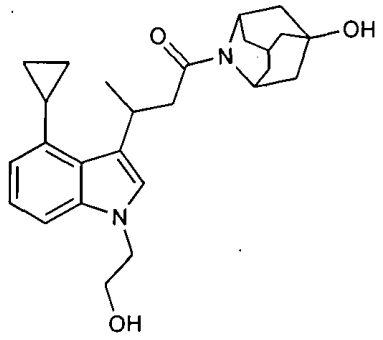
EJEMPLO 79: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (79)



(79)

Síntesis de Compuesto (79): Compuesto (79) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (79). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.99(s,1H), 7.55-7.60(m,1H), 6.98-7.04(m,2H), 6.84-6.91(m,1H), 5.04(s,1H), 4.15(s,1H), 3.56-3.68(m,1H), 2.74-2.82(m,1H), 2.48-2.55(m,1H), 2.29-2.18(s,1H), 1.76(s,2H), 1.67(s,2H), 1.57-1.62(m,4H), 1.48-1.50(m,2H), 1.43-1.46(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; Pureza HPLC = 91.94 %.

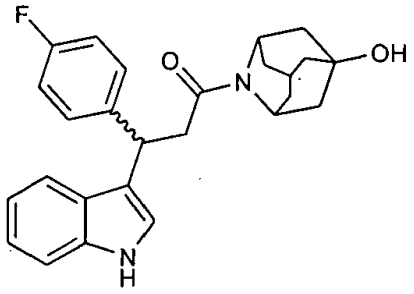
EJEMPLO 80: 3-[4-ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il]-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (80)



(80)

Síntesis de Compuesto (80): Compuesto (80) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (80). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.14-7.19(m,1H), 7.06-7.11(m,1H), 7.00(s,1H), 6.73-6.75(d,1H), 5.06(s,1H), 4.27(s,1H), 4.20-4.24(m,3H), 3.91-3.95(m,2H), 2.76-2.90(m,1H), 2.56-2.64(m,1H), 2.43-2.51(m,1H), 2.31(s,1H), 1.79(s,2H), 1.68(s,2H), 1.63-1.65(d,4H), 1.57(s,3H), 1.42-1.46(m,3H), 0.97-1.02(m,2H), 0.79-0.90(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 423.2; Pureza HPLC = 97.26 %.

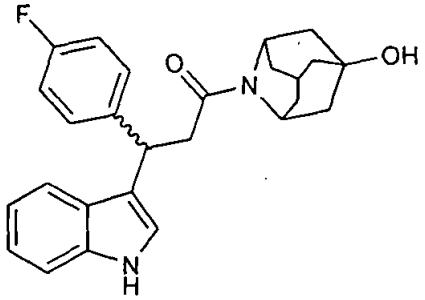
EJEMPLO 81: 3-(4-fluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (81)



(81)

Síntesis de Compuesto (81) (pico-1): Racemato de Compuesto (73) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (81) (pico-1) 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 10.87(s,1H), 7.20(m,5H), 7.00-7.05(m,3H), 6.83(m,1H), 4.66-4.68(m,1H), 4.58(m,2H), 4.40(s,1H), 3.10(s,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.61.23-1.55(m,8H), 1.11-1.15(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; Pureza HPLC = 94.26 %; Pureza quiral = 100% (RT=8.57 min), Columna quiral: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil hexano:EtOH:DCM (75:15:10).

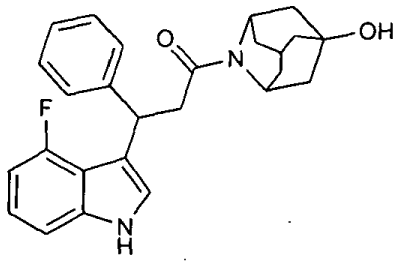
EJEMPLO 82: 3-(4-fluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (82)



(82)

Síntesis de Compuesto (82) (pico-2): Racemato de Compuesto (73) se separó usando HPLC quiral para dar enantiómero Compuesto (82) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 10.87(s,1H), 7.20(m,5H), 7.00-7.05(m,3H), 6.83(m,1H), 4.66-4.68(m,1H), 4.58(m,2H), 4.40(s,1H), 3.10(s,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.61.23-1.55(m,8H), 1.11-1.15(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; Pureza HPLC = 97.71 %; Pureza quiral = 100% (RT=10.56 min), Columna quiral: Paq. quiral IC 4.6mmX250mm, Fase móvil hexano:EtOH:DCM (75:15:10).

EJEMPLO 83: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (83)

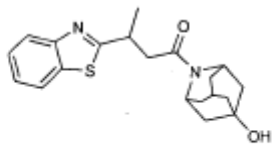


(83)

Síntesis de Compuesto (83): Compuesto (83) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de

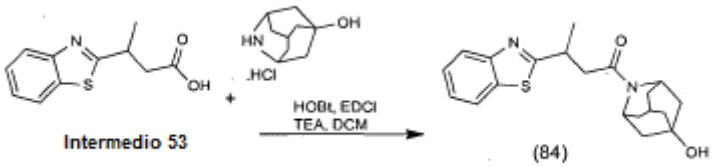
petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (83). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ11.17(s,1H), 7.35-7.37(m,1H), 7.14-7.27(m,4H), 7.06-7.11(m,2H), 6.93-7.00(m,1H), 6.58-6.64(m,1H), 4.80-4.85(t,1H), 4.70(s,1H), 4.60-4.65(d,1H), 4.37(s,1H), 2.93-3.17(m,2H), 2.07-2.27(m,2H), 1.64(s,2H), 1.40-1.53(m,3H), 1.36(m,2H), 1.23-1.28(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; Pureza HPLC = 96.72 %.

EJEMPLO 84: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (84)



(84)

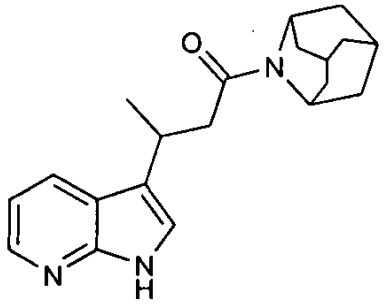
Esquema Sintético 22



Síntesis de Compuesto (84): Intermedio-53 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-36 (Esquema 7). Compuesto (84) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante

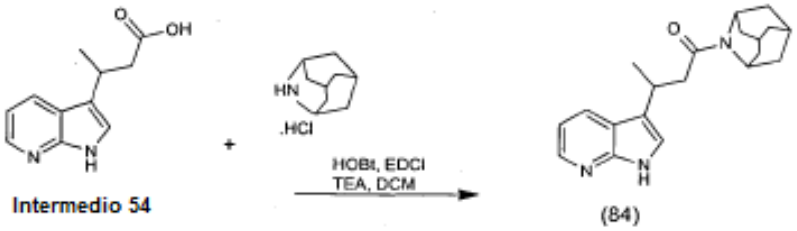
columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener (84). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90-7.93(d,1H), 7.76-7.79(d,1H), 7.36-7.41(t,1H), 7.26-7.31(t,1H), 4.96(s,1H), 4.33(s,1H), 3.84-3.86(d,1H), 3.04-3.11(m,1H), 2.58-2.73(m,1H), 2.23-2.27(d,1H), 1.72-1.76(d,4H), 1.55-1.65(m,6H), 1.45-1.47(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.1; Pureza HPLC = 98.96 %.

EJEMPLO 85: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butan-1-ona (85)



(85)

Esquema Sintético 23

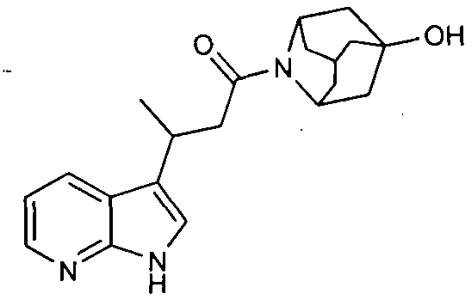


Síntesis de ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butanoico (Intermedio-54): Intermedio-54 se sintetizó

siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-42 (Esquema 11).

Síntesis de Compuesto (85): Compuesto (85) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato como eluyente para obtener el compuesto (85). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 9.29(s,1H), 8.19-8.21(m,1H), 7.93-7.96(m,1H), 7.07(s,1H), 6.97-7.01(m,1H), 4.76(s,1H), 3.89(s,1H), 3.52-3.66(m,1H), 2.65-2.73(m,1H), 2.42-2.49(m,1H), 1.97(s,1H), 1.84(s,1H),1.65-1.68(m,4H), 1.61-1.65(m,3H), 1.56-1.57(d,2H), 1.41-1.49(m,1H), 1.35(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 324.2; Pureza HPLC = 94.58 %.

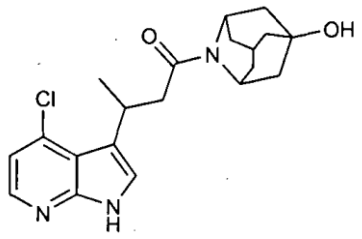
EJEMPLO 86: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butan-1-ona (86)



(86)

Síntesis de Compuesto (86): Compuesto (86) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (86). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.82-9.01(m,1H), 8.19-8.21(d,1H), 7.94-7.96(m,1H), 7.05(s,1H), 6.98-7.02(m,1H), 4.96(s,1H), 4.08(s,1H), 3.55-3.62(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.42-2.55(m,1H), 2.09-2.29(m,1H), 1.69(s,3H), 1.50(s,2H), 1.18-1.44(m,5H), 1.18(s,1H), 0.78-0.98(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 340.2; Pureza HPLC = 99.20 %.

EJEMPLO 87: 3-(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (87)

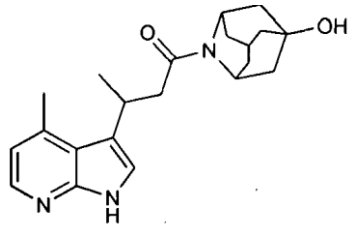


(87)

Síntesis de Compuesto (87): Compuesto (87) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (87). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ11.77(s,1H), 8.09-8.11(d,1H), 7.38-7.43(m,1H), 7.10-7.11(d,1H), 4.80(s,1H), 4.66(s,1H), 4.35(s,1H), 3.84(s,1H), 2.69(m,3H),2.18(s,1H), 1.45-1.68(m,9H), 1.23-1.30(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 374.2; Pureza HPLC = 96.68%.

EJEMPLO 88: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butan-1-ona (88)

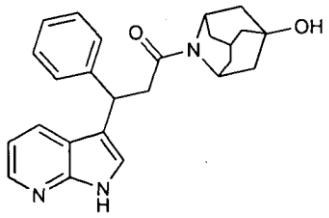


(88)

Síntesis de Compuesto (88): Compuesto (88) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (88). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ11.91-11.95(d,1H), 7.97-7.99(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.05-7.06(d,1H), 4.89-4.94(d,1H), 4.26(s,1H), 3.91(s,1H) , 3.04-

3.06 (m,1H), 2.90(s,3H), 2.50-2.66(m,2H)(,2.27(s,1H), 1.36-1.78(m,9H), 1.29-1.32(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 354.2; Pureza HPLC = 99.38%.

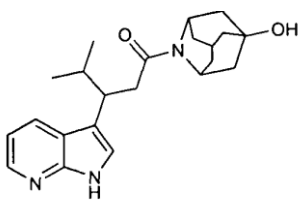
EJEMPLO 89: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-fenil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)propan-1-ona (89)



(89)

Síntesis de Compuesto (89): Compuesto (89) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (89). LC-MS: (M+H)+ = 402.2; Pureza HPLC = 95.83%.

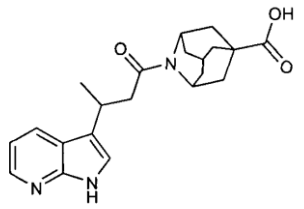
EJEMPLO 90: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)pentan-1-ona (90)



(90)

Síntesis de Compuesto (90): Compuesto (90) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando Éter de petróleo: Etil acetato (1:4) como eluyente para obtener el compuesto (90). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ11.48-11.50(d,1H), 8.28-8.33(t,1H), 8.14-8.16(d,1H), 7.22(m,2H), 4.75-4.80(d,1H), 4.13(s,1H), 3.32-3.37(m,1H), 2.63-2.69(m,3H), 2.12-2.20(d,1H), 1.95-2.04(m,1H), 1.36-1.70(m,9H), 0.89-0.93(m,3H), 0.77-0.81(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 368.2; Pureza HPLC =94.67%.

EJEMPLO 91: ácido 2-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxílico (91)

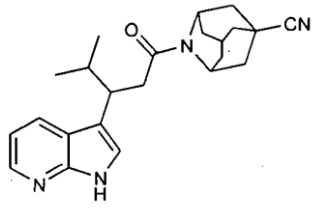


(91)

Síntesis de Compuesto (91): Compuesto (91) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-26 (Esquema 4). El producto crudo se obtuvo mediante

evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (91). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ11.09(s,1H), 8.08-8.13(m,2H), 7.06-7.10(m,2H), 4.71(s,1H), 3.64-3.72(m,2H), 2.66-2.74(t,1H), 2.36-2.41(m,1H), 2.01-2.04(d,1H), 1.80-1.84(d,1H), 1.48-1.70(m,8H), 1.43-1.45(d,3H), 1.18-1.22(m,1H). LC-MS: (M+H)+ = 368.2; Pureza HPLC = 98.93%.

EJEMPLO 92: 2-[4-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)pentanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (92)

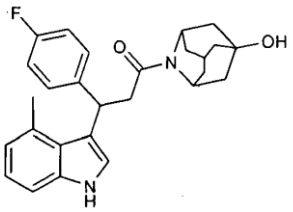


(92)

Síntesis de Compuesto (92): Compuesto (92) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (92). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 10.75-10.78(d,1H), 8.18-8.25(m,2H), 7.19-7.20(m,2H), 4.72(s,1H), 4.03(s,1H), 3.33-3.35(m,1H), 2.61-2.70(m,2H), 2.13(s,1H), 1.97-2.02(m,4H), 1.81-1.90(m,2H),

1.09-1.68(m,5H), 0.90-0.92(m,3H), 0.77-0.79(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 377.2; Pureza HPLC = 97.71%.

EJEMPLO 93: 3-(4-fluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (93)

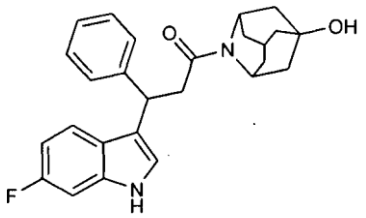


(93)

Síntesis de Compuesto (93): Compuesto (93) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (93). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.91(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.12-7.15(d, 1H), 7.01-7.06(t, 2H), 6.85-6.902(t, 1H), 6.58-6.60(d,1H), 4.99-5.02(m,1H), 4.74(m,1H), 4.58-4.66(d,1H), 4.36(m,1H), 2.95-2.97(m,2H), 2.42(s,3H), 2.07-2.17(m,1H), 1.28-1.65(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 433.2; Pureza HPLC = 94.79%.

EJEMPLO 94: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-

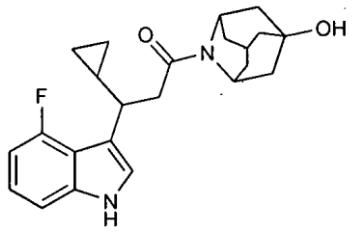
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (94)



(94)

Síntesis de Compuesto (94): Compuesto (94) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (94). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.94(s,1H), 7.30-7.32(m,4H), 7.19-7.26(m,2H), 7.04-7.13(m,2H), 6.69-6.75(t,1H), 4.71(s,1H), 4.56-4.65(m,2H), 4.35(s,1H), 3.02-3.05(m,2H), 2.06-2.13(d,1H), 1.63(s,2H), 1.20-1.59(m,8H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 419.1; Pureza HPLC = 93.86%.

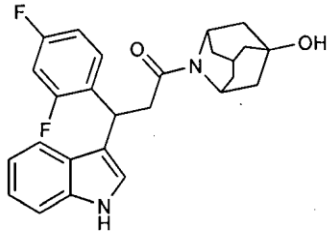
EJEMPLO 95: 3-ciclopropil-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (95)



(95)

Síntesis de Compuesto (95): Compuesto (95) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (95). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.13(s,1H), 6.93-7.08(m,3H), 6.66-6.73(m,1H), 4.93(s,1H), 4.24(s,1H), 2.94-3.04(m,1H), 2.66-2.75(m,1H), 2.60(s,1H), 2.08-2.20(d,1H), 1.21-1.67(m,10H), 0.76-0.97(m,1H), 0.49-0.53(m,1H), 0.26-0.32(m,2H), 0.05-0.07(m,1H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 383.1; Pureza HPLC = 96.02%.

EJEMPLO 96: 3-(2,4-difluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (96)

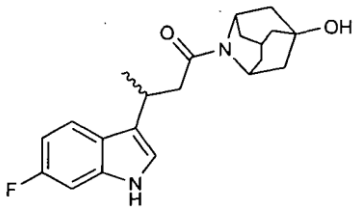


(96)

Síntesis de Compuesto (96): Compuesto (96**)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (96). 1H NMR (300

MHz, DMSO-d6): δ 10.90(s, 1H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.11-7.15(t, 1H), 6.97-7.05(t, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 4.93(t,1H), 4.69(s,1H), 4.62-4.64(d,1H), 4.40(s,1H), 2.72-3.11(m,2H), 2.14-2.27(m,1H), 1.24-1.66(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 437.1; Pureza HPLC = 92.20%.

EJEMPLO 97: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona pico-1 (97)

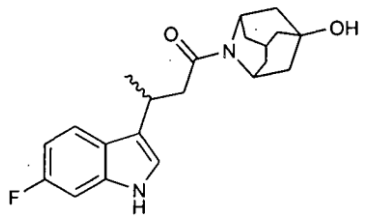


(97)

Síntesis de Compuesto (97) (pico-1): Racemato de (79) se separó mediante HPLC quiral cromatografía de columna para dar el compuesto (97) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90(S,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.92-6.97(m,2H), 6.78-6.84(t,1H), 4.97(s,1H), 4.09(s,1H), 3.52-3.96(m,1H), 2.67-2.75(m,1H), 2.41-2.48(m,1H), 2.11-2.22(d,1H), 1.60(m,6H), 1.36-1.39(m,6H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; Pureza HPLC = 93.22%; Pureza quiral: 100% (RT = 15.45 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

EJEMPLO 98: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-

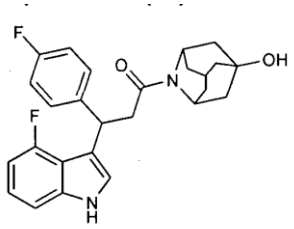
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona pico-) (98)



(98)

Síntesis de Compuesto (98) (pico-2): Racemato de Compuesto (79) se separó mediante HPLC quiral cromatografía de columna para dar el compuesto (98) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.89(S,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.93-6.97(m,2H), 6.78-6.84(t,1H), 4.97(s,1H), 4.08(s,1H), 3.52-3.59(m,1H), 2.67-2.75(m,1H), 2.41-2.48(m,1H), 2.11-2.22(d,1H), 1.54-1.69(m,9H), 1.36-1.38(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.2; Pureza HPLC = 95.14%; Pureza quiral: 99.35% (RT = 19.0 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

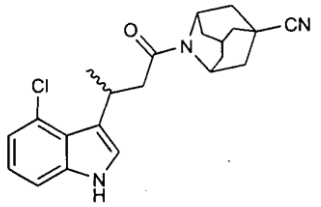
EJEMPLO 99: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(4-fluorofenil)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (99)



(99)

Síntesis de Compuesto (99): Compuesto (99) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (99). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.19-11.23(d,1H), 7.37(s,1H), 7.27-7.29(t,2H), 7.12-7.14(d,1H), 6.93-7.05(m,3H), 6.58-6.65(m,1H), 4.80-4.84(m,1H), 4.70(s,1H), 4.59-4.65(d,1H), 4.37(s,1H), 2.96-3.11(m,2H), 2.08-2.16(d,1H), 1.29-1.65(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 437.1; Pureza HPLC = 99.01%.

EJEMPLO 100: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carbonitrilo pico-1 (100):

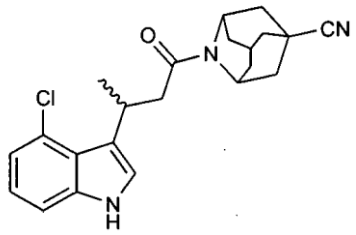


(100)

Síntesis de Compuesto (100) (pico-1): Racemato de Compuesto (59) se separó mediante columna quiral preparativa para dar el compuesto (100) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06(s,1H), 7.32(m,1H), 7.00-7.02(m,3H), 4.90(s,1H), 3.96-4.11(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.40-2.48(m,1H), 1.60-2.12(m,11H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS:

$(M+H)^+$ = 382.1; Pureza HPLC = 98.74%; Pureza quiral: 100% (RT = 16.17 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

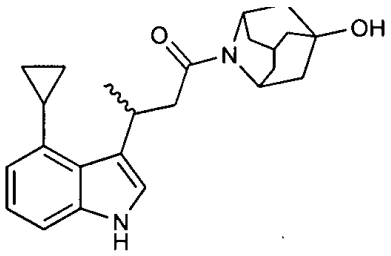
EJEMPLO 101: 2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo pico-2 (101):



(101)

Síntesis de Compuesto (101) (pico-2): Racemato de Compuesto (59) se separó mediante columna quiral preparativa para dar el compuesto (101) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.07(s,1H), 7.00-7.04(m,4H), 4.90(s,1H), 3.96-4.11(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.40-2.48(m,1H), 1.60-2.12(m,11H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 382.1; Pureza HPLC = 98.08%; Pureza quiral: 100% (RT = 30.89 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

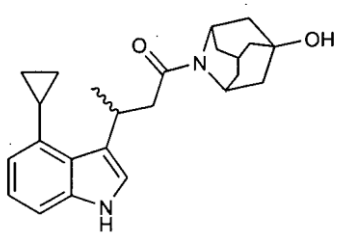
EJEMPLO 102: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona pico-1 (102):



(102)

Síntesis de Compuesto (102) (pico-1): Racemato de Compuesto (41) se separó mediante columna quiral preparativa para dar el compuesto (102) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.80(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.88-6.963(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.81(s,1H), 4.65(d,1H), 4.32(s,1H), 4.01-4.06(m,1H), 2.67-2.72(m,2H), 2.17(s,1H), 1.43-1.68(m,11H), 1.27-1.30(d,3H), 0.89-0.95(m,2H), 0.73-0.86(m,2H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 379.2; Pureza HPLC = 98.53%; Pureza quiral: 100% (RT = 15.36 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

EJEMPLO 103: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona pico-2 (103):

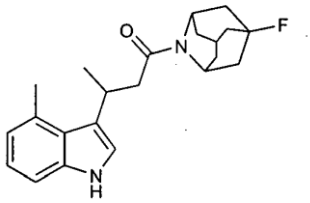


(103)

Síntesis de Compuesto (103) (pico-2): Racemato de

Compuesto (41) se separó mediante columna quiral preparativa para dar el compuesto (103) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.80(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.81(s,1H), 4.65(d,1H), 4.32(s,1H), 3.97-4.05(m,1H), 2.67-2.72(m,2H), 2.17(s,1H), 1.43-1.68(m,11H), 1.27-1.30(d,3H), 0.83-0.95(m,2H), 0.70-0.74(m,2H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 379.2; Pureza HPLC = 99.43%; Pureza quiral: 100% (RT = 22.17 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

EJEMPLO 104: 1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (104):

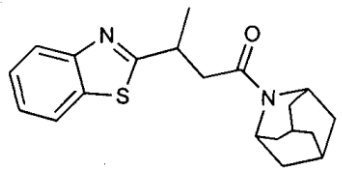


(104)

Síntesis de Compuesto (104): Compuesto (104) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (24) (Esquema 12). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexano: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto (104). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.79(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.87-

6.92(mt,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.92(s,1H), 4.48(s,1H), 3.73-3.80(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.61(s,3H), 2.27-2.36(m,2H), 1.42-1.93(m,10H), 1.24-1.26(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 355.2; Pureza HPLC = 98.31%.

EJEMPLO 105: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(1,3-benzotiazol-2-il)butan-1-ona(105):

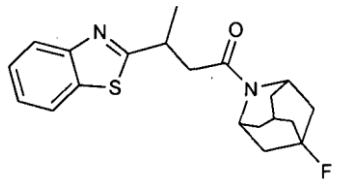


(105)

Síntesis de Compuesto (105): Compuesto (105) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexano: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto (105). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.87-7.89(d,1H), 7.74-7.77(d,1H), 7.33-7.38(tm1H), 7.23-7.28(t,1H), 4.77(s,1H), 4.05(s,1H), 3.65-3.89(m,1H), 2.96-3.03(m,1H), 2.55-2.57(m,1H), 1.66-2.01(m,12H), 1.33-1.35(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 341.1; Pureza HPLC = 98.67%.

EJEMPLO 106: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-

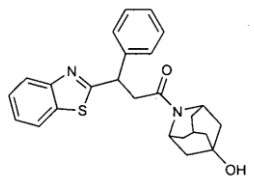
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (106):



(106)

Síntesis de Compuesto (106): Compuesto (106) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (24) (Esquema 12). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexano: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto (106). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85-7.88(d,1H), 7.75-7.78(m,1H), 7.33-7.39(m,1H), 7.23-7.29(m,1H), 5.04(s,1H), 4.40(s,1H), 3.79-3.88(m,1H), 3.01-3.09(m,1H), 2.53-2.61(m,1H), 2.36(d,1H), 1.50-1.88(m,10H), 1.42-1.47(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 359.1; Pureza HPLC = 95.97%.

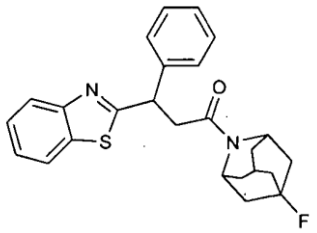
EJEMPLO 107: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (107):



(107)

Síntesis de (107): Compuesto (107) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (107). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.91-8.00(m,2H), 7.22-7.50(m,7H), 4.95-5.00(m,1H), 4.64-4.69(m,2H), 4.43(s,1H), 3.52-3.59(m,1H), 2.95-3.04(m,1H), 2.08-2.20(m,1H), 1.23-1.79(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 419.1; Pureza HPLC = 99.70%.

EJEMPLO 108: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (108):

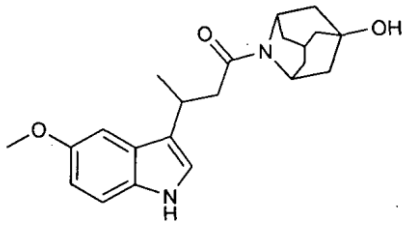


(108)

Síntesis de Compuesto (108): Compuesto (108) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (24) (Esquema 12). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando hexano: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto (108). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.90-8.00(m,2H), 7.22-7.50(m,7H), 4.95-5.01(m,1H), 4.82(s,1H), 4.60(s,1H), 3.53-3.61(m,1H), 2.96-3.09(m,1H), 2.27-2.35(m,1H), 1.23-1.79(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 421.1; Pureza HPLC = 92.61%.

EJEMPLO 109: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (109):

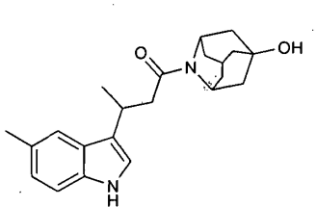


(109)

Síntesis de Compuesto (109): Compuesto (109) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (109). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.61(s,1H), 7.18-7.22(d,1H), 7.09(s,1H), 6.96(s,1H), 6.68-6.71(m,1H), 4.79(s,1H), 4.59-4.64(d,1H), 4.25-4.28(m,1H), 3.74(s,3H), 3.37-3.40(m,1H), 2.63-2.72(m,2H), 2.07-2.37(m,1H), 1.27-1.65(m,13H). LC-MS:

$(M+H)^+$ = 369.2; Pureza HPLC = 98.14%.

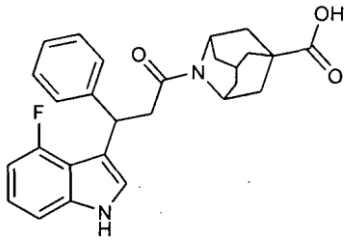
EJEMPLO 110: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(5-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (110):



(110)

Síntesis de Compuesto (110): Compuesto (110) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (110). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.62(s,1H), 7.29(s,1H), 7.18-7.21(d,1H), 7.06(s,1H), 6.85-6.88(d,1H), 4.80(s,1H), 4.61-4.65(d,1H), 4.28(s,1H), 3.39(m,1H), 2.62-2.72(m,2H), 2.36(s,3H), 2.10-2.27(m,1H), 1.27-1.66(m,13H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 353.2; Pureza HPLC = 95.0%.

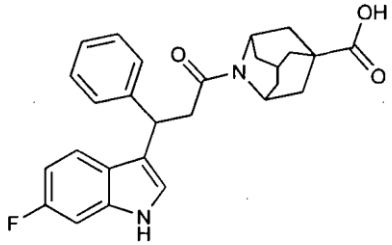
EJEMPLO 111: ácido 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (111):



(111)

Síntesis de Compuesto (111): Compuesto (111) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (111).1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.17(s,1H), 11.18(s,1H), 7.37(s,1H), 7.17-7.31(m,4H), 7.05-7.14(m,2H), 6.92-6.99(m,1H), 6.57-6.64(m,1H), 4.81-4.86(t,1H), 4.64(s,1H), 4.31(s,1H), 3.00-3.07(m,2H), 1.30-2.07(m,11H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 447.3; Pureza HPLC = 98.60%.

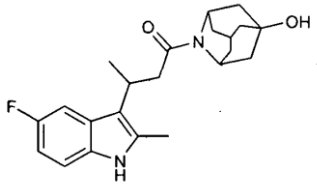
EJEMPLO 112: ácido 2-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxílico (112):



(112)

Síntesis de Compuesto (112): Compuesto (112) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (112). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.19(s,1H), 10.94(s,1H), 7.30-7.33(m,4H), 7.18-7.27(m,2H), 7.03-7.13(m,2H), 6.69-6.74(m,1H), 4.61-4.66(m,2H), 4.29(s,1H), 3.02-3.05(d,2H), 2.72(m,2H), 1.32-2.08(m,9H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 447.2; Pureza HPLC = 96.93%.

EJEMPLO 113: 3-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (113):

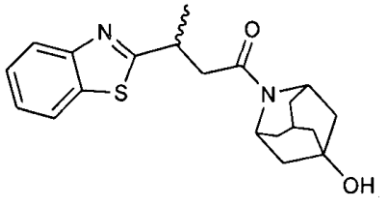


(113)

Síntesis de Compuesto (113): Compuesto (113) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (113). 1H NMR (300

MHz, DMSO-d6): δ 10.74(s,1H), 7.26-7.31(m,1H), 7.15-7.20(m,1H), 6.73-6.80(m,1H), 4.72(s,1H), 4.51-4.61(m,1H), 4.09(s,1H), 3.35-3.39(m,1H), 2.70-2.80(m,2H), 2.29(s,3H), 1.97-2.14(d,1H), 0.74-1.60(m,13H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 371.2; Pureza HPLC = 97.40%.

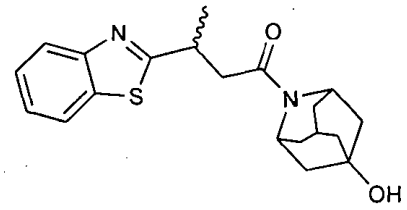
EJEMPLO 114: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona Pico-1 (114):



(114)

Síntesis de Compuesto (114) (pico-1): Racemato de Compuesto (84) se separó mediante columna quiral de HPLC preparativo para dar el compuesto (114) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.96(s,1H), 4.31(s,1H), 3.79-3.86(m,1H), 2.99-3.07(m,1H), 2.54-2.62(m,1H), 2.22-2.27(m,1H), 1.43-1.75(m,14H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; Pureza HPLC = 99.8%; Pureza quiral: 100% (RT = 16.99 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7:2:1).

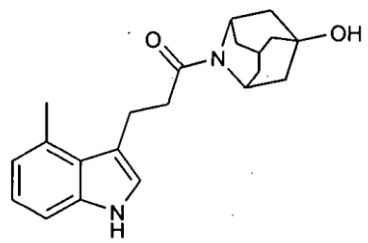
EJEMPLO 115: 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona Pico-2 (115):



(115)

Síntesis de Compuesto (115) (pico-2): Racemato de Compuesto (84) se separó mediante columna quiral de HPLC preparativo para dar el compuesto (115) (pico-2).1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.96(s,1H), 4.31(s,1H), 3.79-3.86(m,1H), 2.99-3.07(m,1H), 2.54-2.62(m,1H), 2.22-2.27(m,1H), 1.43-1.76(m,14H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; Pureza HPLC = 99.85%; Pureza quiral: 100% (RT = 23.47 min); Columna: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexanos: i-PrOH: DCM (7:2:1).

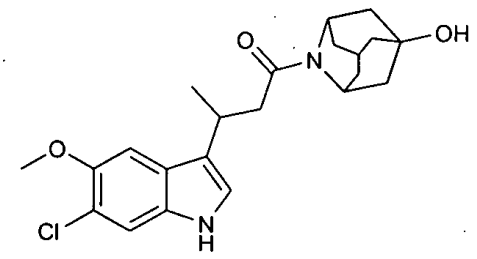
EJEMPLO 116: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (116):



(116)

Síntesis de Compuesto (116): Compuesto (116) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (116).1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90(s,1H), 7.10-7.13(d,1H), 6.96-7.01(t,1H), 6.92(d,1H), 6.76-6.78(d,1H), 5.02(s,1H), 4.13(s,1H), 3.18-3.23(m,2H), 2.64(s,3H), 2.58-2.63(m,2H), 2.24(s,1H), 1.49-1.74(m,11H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 339.3; Pureza HPLC = 91.46%.

EJEMPLO 117: 3-(6-cloro-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (117):

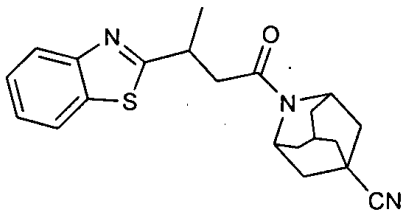


(117)

Síntesis de Compuesto (117): Compuesto (117) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (117). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 403.2; Pureza HPLC = 99.36%.

EJEMPLO 118: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (118):

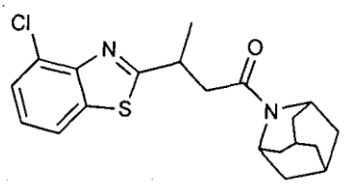


(118)

Síntesis de Compuesto (118): Compuesto (118) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (118). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.84-7.89 (dd, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.34-

7.40 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 1.90-2.18 (m, 8H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 366.2; Pureza HPLC = 93.68%.

EJEMPLO 119: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butan-1-ona (119):

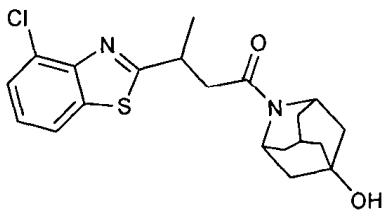


(119)

Síntesis de Compuesto (119): Compuesto (119) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexano: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto (119). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.64-7.67 (d, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.15-7.21 (dd, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.85-10 3.92 (q, 1H), 3.04-3.11 (dd, 1H), 2.53-2.61 (dd, 1H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 10H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 375.1; Pureza HPLC = 98.71%.

EJEMPLO 120: 3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-

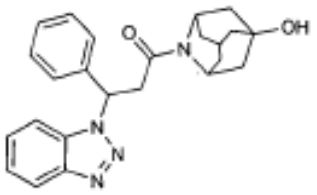
2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (120):



(120)

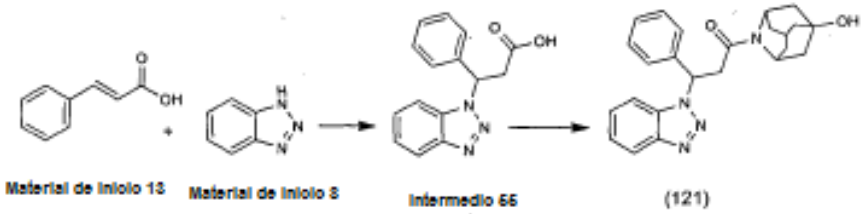
Síntesis de Compuesto (120): Compuesto (120) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (120). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8.02-8.05(d,1H), 7.56-7.58(d,1H), 7.36-7.41(t,1H), 4.65-4.72(m,2H), 4.34(s,1H), 3.80(m,1H), 2.80-3.20(m,2H), 1.45-2.22(m,11H), 1.39-1.42(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 391.1; Pureza HPLC = 98.58%.

EJEMPLO 121: 3-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (121):



(121)

Esquema Sintético 24

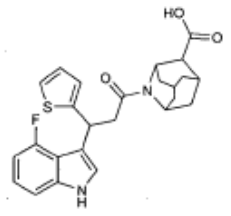


Síntesis de 3-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-fenilpropanoico ácido (Intermedio-55): Un tubo de presión ACE de 30 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Material de Inicio-13 (2 g, 13.4 mmol) y Material de Inicio-8 (4.8 g, 40.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con etil acetato y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante Cromatografía de columna combiflash eluida con hexanos: EtOAc para dar el Intermedio-55 (2.1 g).

Síntesis de Compuesto (121): a una solución agitada de Intermedio-55 (75mg, 0.28 mmol) en THF (4 mL) Intermedio-7 (43 mg, 0.28 mmol) y HBTU (126mg, 0.3 mmol) se añadió. Esto fue seguido por la adición de DIPEA (108mg, 0.84 mmol)

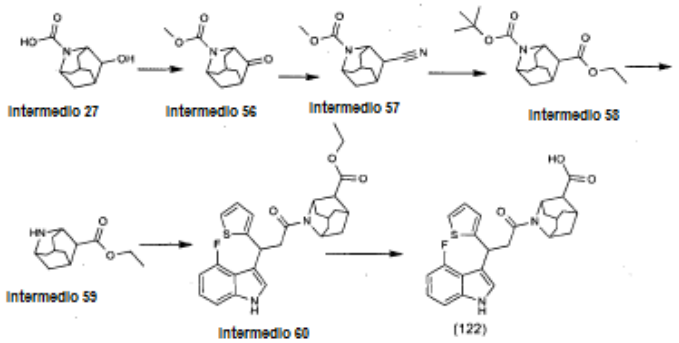
a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción, la masa resultante was first se mitigó con agua, después se extrajo con etil acetato y después se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa eluida con hexanos: EtOAc para dar el compuesto (121)(40 mg) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.99-8.02(d,1H), 7.88-7.91(d,1H), 7.45-7.52(m,3H), 7.24-7.39(m,3H), 6.52-6.54(d,1H), 4.66-4.67(d,1H), 4.62(s,1H), 4.46(s,1H), 4.01-4.10(m,1H), 3.23-3.25(m,1H), 2.16(s,1H), 1.23-1.67(m,11H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; Pureza HPLC = 93.95 %.

EJEMPLO 122: ácido 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(tiofen-2-il)propanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-4-carboxílico (122):



(122)

Esquema Sintético 25



Síntesis de metil 4-oxo-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-56): a una solución agitada de Intermedio-27 (0.5g, 2.3mmol) en DCM (10 mL), PCC (1.01g, 4.7 mmol) se añadió. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción, la masa resultante se mitigó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con 10% Solución de NaHCO3 y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para dar el Intermedio-56 (230 mg).

Síntesis de metil 4-ciano-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2-carboxilato (Intermedio-57): A una solución agitada de Intermedio-56 (0.23g, 1.1 mmol) y Tos MIC (0.3g, 1.5mmol) en DME: EtOH (5 mL: 0.2 mL), t-BuOK (0.37 g, 3.30 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se filtró. La porción filtrada se concentró para dar el Intermedio-57 (230 mg).

Síntesis de 2-*tert*-butil 4-etil 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-2,4-dicarboxilato (Intermedio-58): Un matraz de fondo redondo de 100 mL ajustado con agitador magnético se cargó con Intermedio-57

(0.23g, 1.04mmol), y 5N H_2SO_4 (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 36 horas. Después de completar la reacción (supervisada mediante LC-MS), la mezcla se enfrió a 0°C. HCl conc. se añadió a la mezcla enfriada, seguido por la adición de EtOH. La mezcla después se calentó a 90°C durante 16 horas. La masa resultante se mitigó con agua, se basificó con carbonato de sodio y se lavó con DCM. La capa acuosa se diluyó con THF (40 mL) a lo que TEA (5 mL) y Boc-anhidro (0.360 g, 1.4 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después la mezcla de reacción se extrajo con etil acetato y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con hexanos: EtOAc para dar el Intermedio-58 (130 mg).

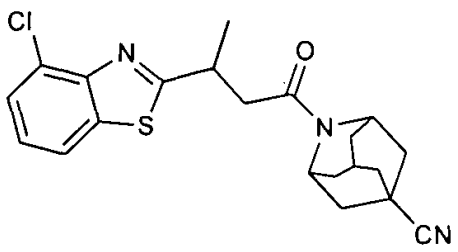
Síntesis de etil 2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-4-carboxilato. Ácido trifluoroacético salt (Intermedio-59):

A una solución agitada de Intermedio-58 (0.13g, 0.4 mmol) en DCM (5 mL), THFA (0.1 g, 0.8 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (la reacción fue supervisada por LC-MS), la masa resultante se concentró seguido por trituración con mezcla de hexanos: éter (1:1) para dar el Intermedio-59 (130 mg).

Síntesis de etil 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(tiofen-2-il)propanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-4-carboxilato (Intermedio-60): Intermedio-60 se sintetizó mediante siguiendo el procedimiento para hacer el Compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexanos: EtOAc como eluyente para obtener el **intermedio-60.**

Síntesis de Compuesto (122): Compuesto (122) se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.30-9.30(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 6.87-6.89(m, 1H), 6.77-6.79(m, 2H), 6.62-6.65(m, 1H), 6.46-6.56(m, 1H), 5.02-5.33(m,1H), 4.34-4.73(m,1H), 3.99-4.12(m,1H), 2.92-3.61(m,2H), 1.45-2.64(m,11H). LC-MS: (M+H)+ = 453.2; Pureza HPLC = 98.96%.

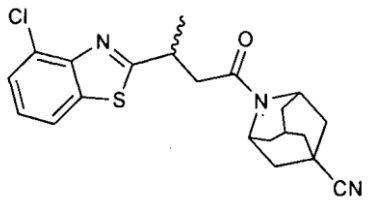
EJEMPLO 123: 2-[3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (123):



(123)

Síntesis de Compuesto (123): Compuesto **(123)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexanos: EtOAc como eluyente para obtener el compuesto **(123)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.65-7.67(d,1H), 7.36-7.40(m,1H), 7.22(m,1H), 4.84(s,1H), 4.26(s,1H), 3.84-3.91(m,1H), 3.11-3.20(m,1H), 2.48-2.58(m,1H), 1.55-2.15(m,11H), 1.45-1.47(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; Pureza HPLC = 96.66%.

EJEMPLO 124: 2-[3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-

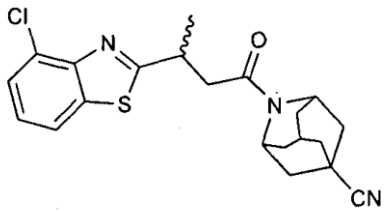


(124) Pico 1

Síntesis de Compuesto (124) (pico-1): Compuesto racémico (123) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (124) (pico-1). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; Pureza HPLC = 91.31%; Columna quiral, Paq. quiral IC, 4.6mmX250m; Fase móvil:hexano:i-PrOH:DCM (7:2:1); TA = 23.47 minutos.

EJEMPLO 125: 2-[3-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carbonitrilo Compuesto

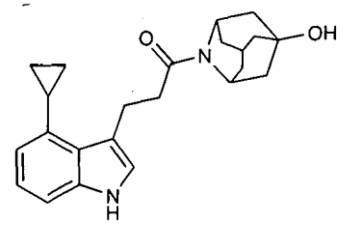
(125) pico 2:



(125) Pico 2

Síntesis de Compuesto (125) (pico-2): Racemato de Compuesto (123) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (125) pico-2 (125). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; Pureza HPLC = 97.74%; Columna quiral, Paq. quiral IC, 4.6mmX250m; Fase móvil:hexano:i-PrOH:DCM (7:2:1); TA = 27.72 minutos.

EJEMPLO 126: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (126):

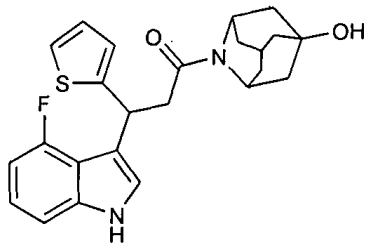


(126)

Síntesis de Compuesto (126): Compuesto **(126)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(126)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (brs, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.96-7.01 (t, 1H), 6.93-6.94 (d, 1H), 6.64-6.66 (1H, d), 5.01 (brs, 1H), 4.14 (brs, 1H), 3.31-3.36 (t, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.45-1.73 (m, 10H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.74-0.81 (M, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2; Pureza HPLC = 98.22%.

EJEMPLO 127: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona (127):

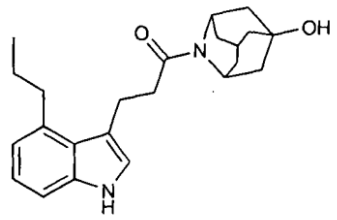


(127)

Síntesis de Compuesto (127): Compuesto **(127)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(127)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.34 (brs, 0.5H), 8.30 (brs, 0.5H), 6.99-

7.06 (m, 2H), 6.96-6.97 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H), 6.61-6.68 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.14 (brs, 1H), 1.35-1.70 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 425.2; Pureza HPLC = 99.56%.

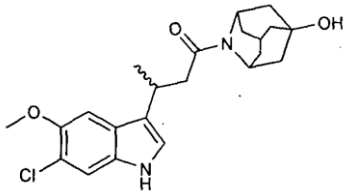
EJEMPLO 128: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-propil-1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (128):



(128)

Síntesis de Compuesto (128): Compuesto **(128)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(128)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.99 (brs, 1H), 7.10-7.13 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 6.91-6.92 (d, 1H), 6.80-6.82 (d, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.14-3.19 (t, 2H), 2.87-2.92 (t, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.24 (brs, 1H), 1.53-1.74 (m, 12H), 0.93-0.98 (t, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 96.54%.

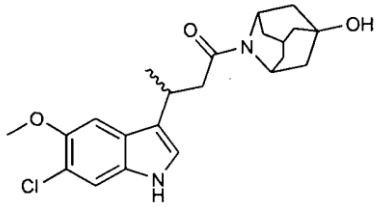
EJEMPLO 129: 3-(6-cloro-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (129) pico 1:



(129) Pico 1

Síntesis de Compuesto (129) (Pico-1): Racemato de Compuesto (117) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (129) (pico-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; Pureza HPLC = 99.32%; Columna quiral: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexano: i-PrOH: DCM (7:2:1); TA = 11.65 minutos.

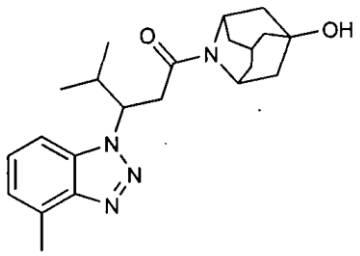
EJEMPLO 130: 3-(6-cloro-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (130) pico 2:



(130) pico 2

Síntesis de Compuesto (130) (pico-2): Racemato de compuesto (117) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (130) (pico-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; Pureza HPLC = 99.76%; Columna quiral: Paq. quiral IC, 4.6mmX250mm; Fase móvil: hexano: i-PrOH: DCM (7:2:1); TA = 14.60 minutos.

EJEMPLO 131: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-4-metil-3-(4-metil-1*H*-benzotriazol-1-il)pentan-1-ona (131):

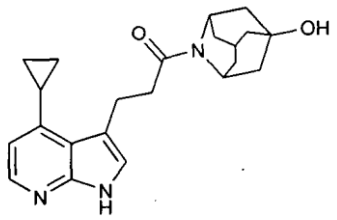


(131)

Síntesis de Compuesto (131): Compuesto **(131)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto (131). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.37-7.40 (d, 1H), 7.26-7.31 (t, 1H), 7.02-7.04 (d, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 3.47-3.65 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.10 brs, 1H), 1.35-1.75 (m, 10H), 0.96-0.98 (d, 3H), 0.72-0.74 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; Pureza HPLC = 94.65%.

EJEMPLO 132: 3-(4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (132):

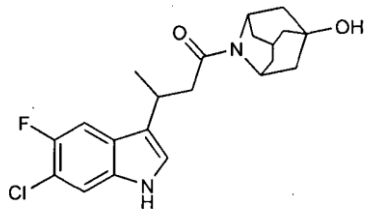


(132)

Síntesis de Compuesto (132): Compuesto **(132)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(132)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 9.30 (brs, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47-6.49 (d, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.21 (brs, 1H),

4.01 (brs, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 2.26 (brs, 1H), 1.42-1.75 (m, 10H), 1.35-1.37 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 380.2; Pureza HPLC = 98.45%.

EJEMPLO 133: 3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (133):

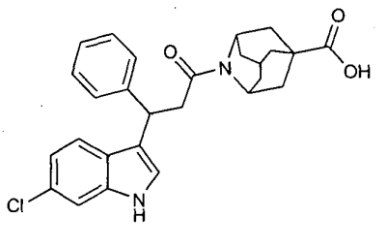


(133)

Síntesis de Compuesto (133): Compuesto **(133)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(133)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.91 (brs, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.28-7.30 (d, 1H), 6.99-7.00 (d, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.47-3.54 (q, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.15 (brs, 1H), 1.40-1.71 (m, 10H), 1.34-1.36 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 391.2; Pureza HPLC = 97.57%.

EJEMPLO 134: ácido 2-[3-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-

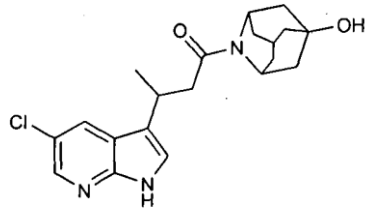
fenilpropanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (134):



(134)

Síntesis de Compuesto (134): Compuesto **(134)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se prificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(134)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.2; Pureza HPLC = 99.58%.

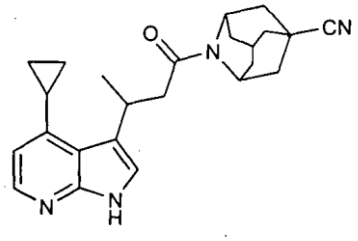
EJEMPLO 135: 3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (135):



(135)

Síntesis de Compuesto (135): Compuesto **(135)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(135)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 9.15 (brs, 0.5H), 9.01 (brs, 1H), 8.15-8.16(d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09-7.10 (d, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.51-3.58 (q, 1H), 2.61-2.68 (dd, 1H), 2.42-2.50 (dd, 1H), 2.24 (brs, 0.5H), 2.14 (brs, 0.5H), 1.44 (1.71 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 374.2; Pureza HPLC = 98.36%.

EJEMPLO 136: 2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (136):

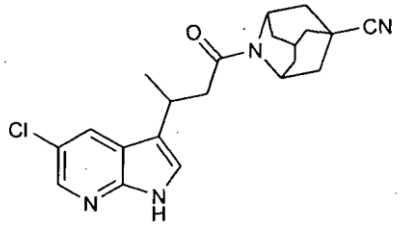


(136)

Síntesis de Compuesto (136): Compuesto **(136)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante

evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(136)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): .δ 11.28 (brs, 1H), 7.99-8.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52-6.53 (d, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 2.55.-2.72 (m, 3H), 2.09 (brs, 1H), 1.45-1.99 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 389.3; Pureza HPLC = 98.69%.

EJEMPLO 137: 2-[3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carbonitrilo (137):

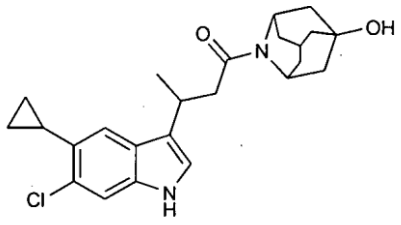


(137)

Síntesis de Compuesto (137): Compuesto **(137)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(137)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 8.98 (brs, 0.5H), 8.88 (brs, 0.5H), 8.15-

8.20 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.58-2.62 (dd, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.60-1.93 (m, 10H), 1.38-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; Pureza HPLC = 97.99%.

EJEMPLO 138: 3-(6-cloro-5-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (138):



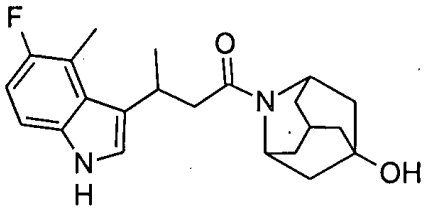
(138)

Síntesis de Compuesto (138): Compuesto **(138)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(138)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 7.98 (brs, 0.5H), 7.95 (brs, 0.5H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.46-3.52 (q, 1H), 2.64-2.72 (dd, 1H), 2.38-2.45 (dd, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 9H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.83-0.95 (m, 2H), 0.58-

0.63 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 413.3; Pureza HPLC = 95.14%.

EJEMPLO 139: 3-(5-fluoro-4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona

Compuesto (139):

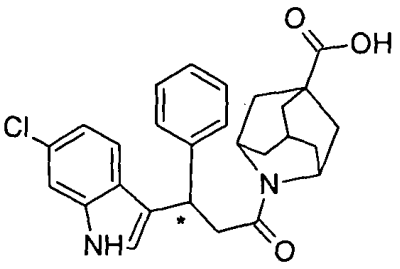


(139)

Síntesis de Compuesto (139): Compuesto **(139)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(139)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 96.42%.

EJEMPLO 140: 2-[3-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-

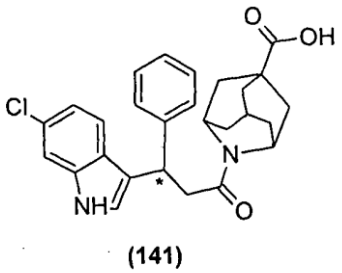
carboxílico ácido (pico-1) (140):



(140)

Síntesis de Compuesto (140): Racemato de compuesto (134) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (140). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): . δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; Pureza HPLC = 99.56%; TA Quiral = 7.95 min [columna: Paq. quiral IC, Fase móvil: hexano: IPA: DCM (7:2:1)].

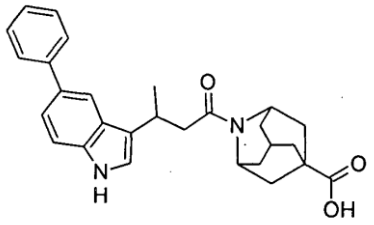
EJEMPLO 141: ácido 2-[3-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano-5-carboxílico (pico-2) (141):



(141)

Síntesis de Compuesto (141): Racemato de compuesto (134) se separó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto (141). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): . δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; Pureza HPLC = 99.15%; TA Quiral = 11.99 min [columna: Paq. quiral IC, Fase móvil: hexano: IPA: DCM (7:2:1)].

EJEMPLO 142: ácido 2-[3-(5-fenil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (142):

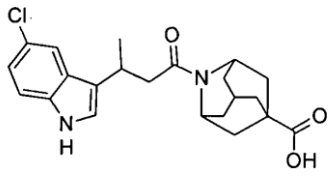


(142)

Síntesis de Compuesto (142): Compuesto **(142)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(142)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.96 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.56-7.59 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.24-7.29 (dd, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.61-3.63 (m,

1H), 2.75-2.81 (dd, 1H), 2.48-2.52 (dd, 1H), 1.54-2.09 (m, 11H), 1.41-1.44 (dd, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 443.2; Pureza HPLC = 98.51%.

EJEMPLO 143: ácido 2-[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxílico (143):

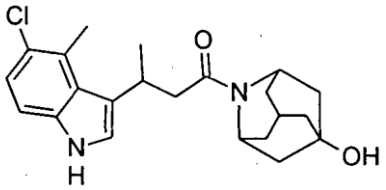


(143)

Síntesis de Compuesto (143): Compuesto **(143)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(143)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.20 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.30-7.34 (dd, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 1.39-1.97 (m, 11H), 1.29-1.31 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; Pureza HPLC = 97.21%.

EJEMPLO 144: 3-(5-cloro-4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona

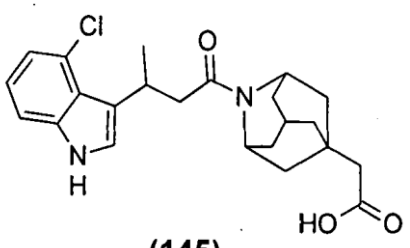
(144):



(144)

Síntesis de Compuesto (144): Compuesto **(144)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(144)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.95 (br s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.03-7.06 (d, 1H), 6.93-6.98 (d, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.54-1.76 (m, 10H), 1.32-1.34 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.2; Pureza HPLC = 97.47%.

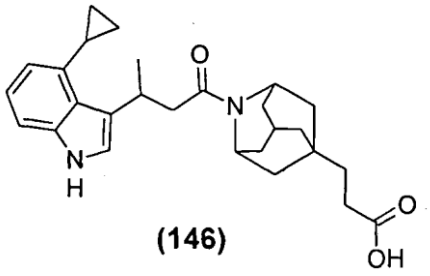
EJEMPLO 145: ácido {2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-5-il} acético (145):



(145)

Síntesis de Compuesto (145): Compuesto **(145)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(145)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.39 (br s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.98-4.13 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.52-1.68 (m, 10H), 1.37-1.39 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 415.2; Pureza HPLC = 97.51%.

EJEMPLO 146: ácido 3-{2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-5-il}propanoico (146):

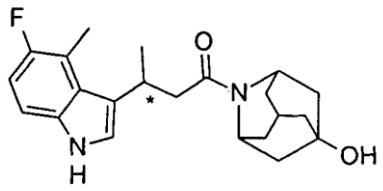


(146)

Síntesis de Compuesto (146): Compuesto **(146)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH

como eluyente para obtener el compuesto **(146)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 5H), 1.32-1.60 (m, 12H), 1.25-1.29 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 435.2; Pureza HPLC = 98.38%.

EJEMPLO 147: 3-(5-fluoro-4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (147):

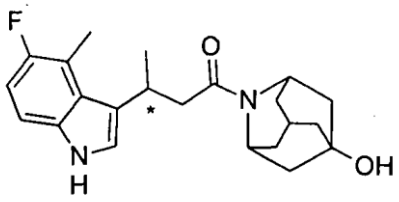


(147)

Síntesis de Compuesto (147): Compuesto racémico (139) se separó usando chiral preparative cromatografía de columna para dar el compuesto **(147)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ =371.2; Pureza HPLC = 96.98%. TA Quiral = 10.82 min [Columna: Paq.

quiral IC, Fase móvil: hexano: THF (7:3)].

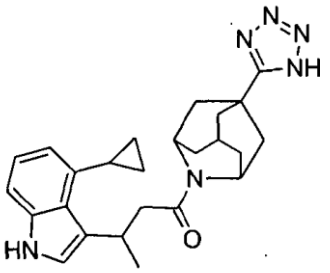
EJEMPLO 148: 3-(5-fluoro-4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (148):



(148)

Síntesis de Compuesto (148): Compuesto racémico (139) se separó usando chiral preparative cromatografía de columna para dar el compuesto **(148).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 99.16%; TA Quiral = 9.69 min [Columna: Paq. quiral IC, Fase móvil: hexano: THF (7:3)].

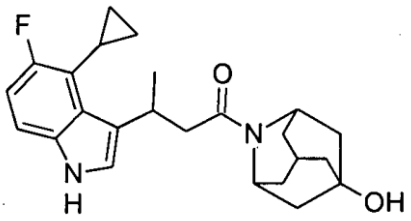
EJEMPLO 149: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]butan-1-ona (149):



(149)

Síntesis de Compuesto (149): Compuesto **(149)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (77) (Esquema 21). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(149)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.38 (br s, 0.5H), 8.25 (br s, 0.5H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 6.56-6.66 (dd, 1H), 4.88-4.92 (d, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.61-2.01 (m, 10H), 1.32-1.38 (m, 3H), 0.72-0.79 (m, 2H), 0.63-0.65 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 431.2; Pureza HPLC = 92.97%.

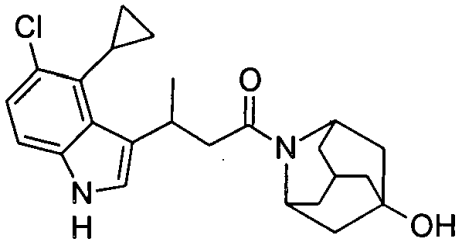
EJEMPLO 150: 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (150):



(150)

Síntesis de Compuesto (150): Compuesto **(150)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(150)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.93 (br s, 1H), 7.04-7.06 (d, 1H), 7.01-7.02 (d, 1H), 6.74-6.84 (dd, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 2.68-2.75 (dd, 1H), 2.34-2.43 (dd, 1H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 1.52-1.75 (m, 10H), 1.31-1.34 (d, 3H), 0.99-1.03 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Pureza HPLC = 97.0%.

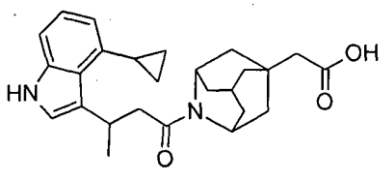
EJEMPLO 151: 3-(5-cloro-4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (151):



(151)

Síntesis de Compuesto (151): Compuesto **(151)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(151)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.04 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.17-7.20 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.64-4.65 (d, 1H, OH group), 4.31 (br s, 1H), 4.22-4.23 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 2H), 1.38-1.68 (m, 10H). 1.24-1.27 (d, 3H), 0.80-0.85 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 413.1; Pureza HPLC = 95.99%.

EJEMPLO 152: ácido {2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-5-il} acético (152):

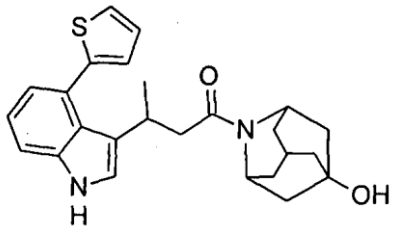


(152)

Síntesis de Compuesto (152): Compuesto **(152)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH

como eluyente para obtener el compuesto **(152)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; Pureza HPLC = 98.6 %.

EJEMPLO 153: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(tiofen-2-il)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (153):

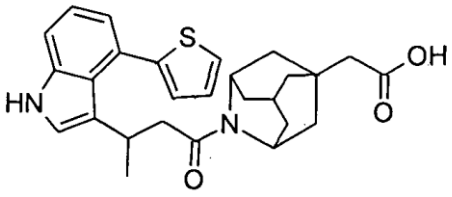


(153)

Síntesis de Compuesto (153): Compuesto **(153)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(153)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.16 (br s, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.10-7.15 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 4.89 (brs, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.19-2.22 (m, 1H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.45-1.71

(m, 10H), 1.37-1.39 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; Pureza HPLC = 96.43%.

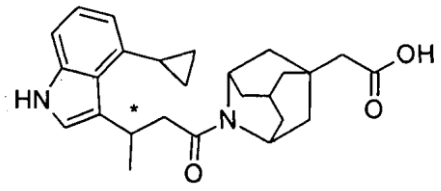
EJEMPLO 154: ácido (2-{3-[4-(tiofen-2-il)-1*H*-indol-3-il]butanoil}-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)acético (154):



(154)

Síntesis de Compuesto (154): Compuesto **(154)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(154)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.68 (br s, 0.5H), 8.57 (br s, 0.5H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 5H), 4.77 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 2,35-2.48 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.40-1.78 (m, 13H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; Pureza HPLC = 92.86%.

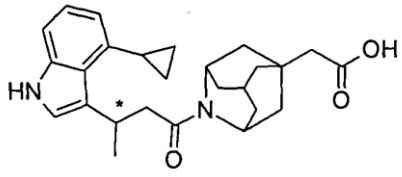
EJEMPLO 155: ácido {2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il} acético (pico-1) (155):



(155)

Síntesis de Compuesto (155): Compuesto racémico **(152)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (155). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.98 (br s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.66-6.78 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 2.75-2.82 (dd, 1H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.52-1.71 (m, 10H), 1.36-1.38 (d, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; Pureza HPLC = 98.67%; TA Quiral = 9.07 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

EJEMPLO 156: ácido {2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-5-il} acético (pico-2) (156):

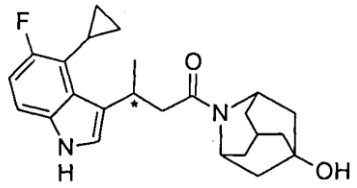


(156)

Síntesis de Compuesto (156): Compuesto racémico **(152)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (156). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.82

(br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; Pureza HPLC = 99.66%; TA Quiral = 12.93 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

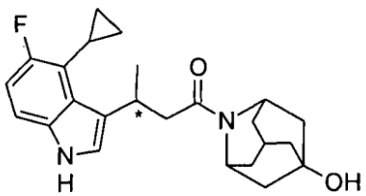
EJEMPLO 157: 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (157):



(157)

Síntesis de Compuesto (157) (pico-1): Compuesto racémico **(150)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (157). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; TA Quiral = 10.98 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

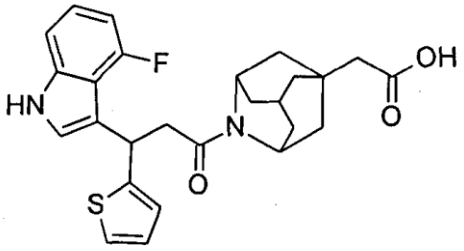
EJEMPLO 158: 3-(4-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (158):



(158)

Síntesis de Compuesto (158) (pico 2): Compuesto racémico **(150)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (157). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Pureza HPLC = 98.48%; TA Quiral = 14.93 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

EJEMPLO 159: ácido {2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(tiofen-2-il)propanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-5-il} acético (159):

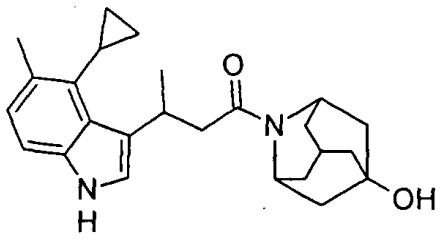


(159)

Síntesis de Compuesto (159): Compuesto **(159)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(159)**. 1H NMR (300

MHz, DMSO-d6): δ 11.93 (br s, 1H), 11.21 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.15-7.18 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.63-6.70 (dd, 1H), 5.09-5.11 (t, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.40-1.66 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 467.1; Pureza HPLC = 99.63%.

EJEMPLO 160: 3-(4-ciclopropil-5-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (160):

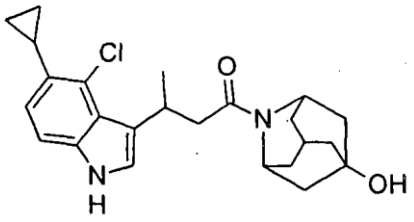


(160)

Síntesis de Compuesto (160): Compuesto **(160)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(160)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.84 (br s, 1H), 7.04-7.07 (d, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.88-6.91 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.34-4.47 (m,

1H), 4.20 (br s, 1H), 2.67-2.73 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.37 (dd, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.45-1.78 (m, 10H), 1.33-1.36 (m, 3H), 1.04-1.10 (M, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 393.3; Pureza HPLC = 98.30%.

EJEMPLO 161: 3-(4-cloro-5-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (161):

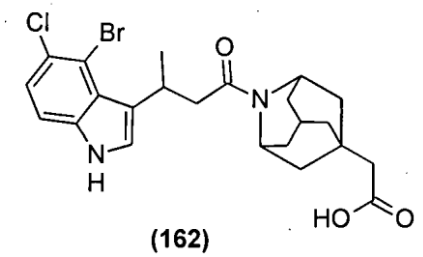


(161)

Síntesis de Compuesto (161): Compuesto **(161)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(161)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.03 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 7.01-7.01 (d, 1H), 6.74-6.77 (d, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.45-1.75 (m, 11H), 1.36-1.39 (d, 3H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.59-0.62 (m, 2H). LC-MS:

(M+H)+ = 413.1; Pureza HPLC = 98.97%.

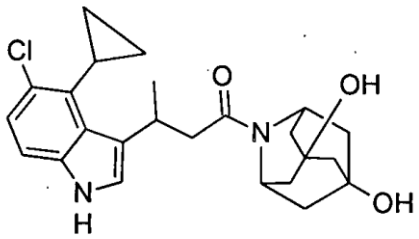
EJEMPLO 162: ácido {2-[3-(4-bromo-5-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il} acético (162):



(162)

Síntesis de Compuesto (162): Compuesto **(162)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(162)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.70 (br s, 0.5H), 8.62 (br s, 0.5H), 7.12-7.15 (d, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.01 (br s, 1H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.50-1.75 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 493.2; Pureza HPLC = 91.99%.

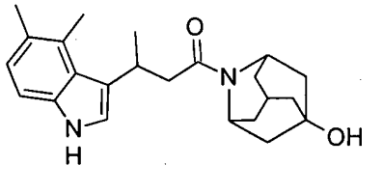
EJEMPLO 163: 3-(5-cloro-4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5,7-dihidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (163):



(163)

Síntesis de Compuesto (163): Compuesto **(163)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(163)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.01 (br s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.01-7.02 (d, 1H), 4.27-4.42 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 2.62-2.77 (dd, 1H), 2.37-2.46 (dd, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 4H), 1.62-1.68 (m, 4H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.33-1.35 (d, 3H), 1.12-1.16 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 429.1; Pureza HPLC = 99.90%.

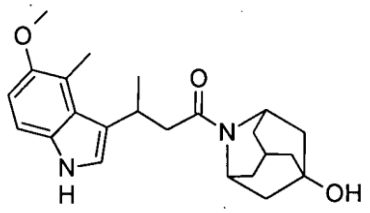
EJEMPLO 164: 3-(4,5-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (164):



(164)

Síntesis de Compuesto (164): Compuesto **(164)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(164)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 97.04%.

EJEMPLO 165: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (165):

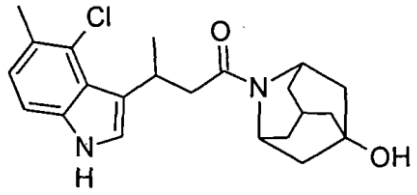


(165)

Síntesis de Compuesto (165): Compuesto **(165)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH

como eluyente para obtener el compuesto **(165)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.77 (br s, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 6.95-6.96 (d, 1H), 6.82-6.85 (d, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H0, 2.67-2.73 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36-2.44 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 10H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; Pureza HPLC = 95.78%.

EJEMPLO 166: 3-(4-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (166):

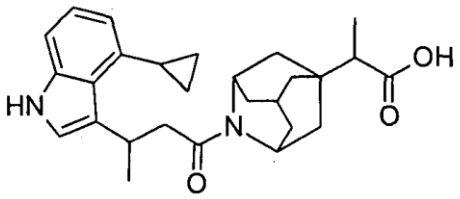


(166)

Síntesis de Compuesto (166): Compuesto **(166)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(166)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m,

1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 388.2; Pureza HPLC = 99.97%.

EJEMPLO 167: ácido 2-{2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il}propanoico (167):

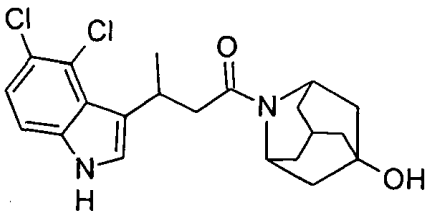


(167)

Síntesis de Compuesto (167): Compuesto **(167)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(167)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.16-7.17 (d, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 2.67-2.723 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 1.46-1.74 M, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.95-0.98 (d, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 435.2; Pureza HPLC = 96.54%.

EJEMPLO 168: 3-(4,5-dicloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-

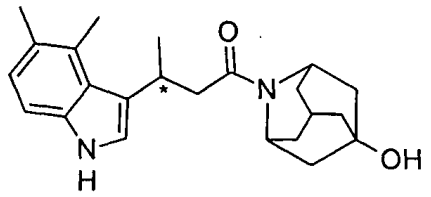
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (168):



(168)

Síntesis de Compuesto (168): Compuesto **(168)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(168)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.1; Pureza HPLC = 99.28%

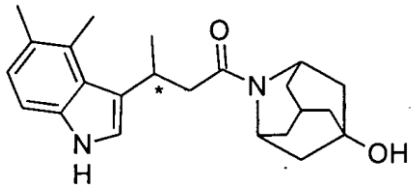
EJEMPLO 169: 3-(4,5-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (169):



(169)

Síntesis de Compuesto (169): Compuesto racémico **(164)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (169). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 93.27%; TA Quiral = 20.93 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

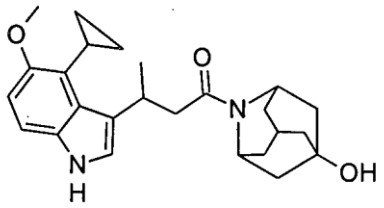
EJEMPLO 170: 3-(4,5-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (170):



Síntesis de Compuesto (170): Compuesto racémico **(164)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (170). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H),

1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 99.81%; TA Quiral = 25.61 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

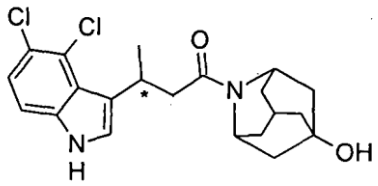
EJEMPLO 171: 3-(4-ciclopropil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (171):



(171)

Síntesis de Compuesto (171): Compuesto **(171)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(171)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.83 (br s, 1H), 7.06-7.09 (d, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.69-2.76 (dd, 1H), 2.31-2.39 (dd, 1H), 2.22-2.25 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.45-1.75 (m, 9H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.99-1.01 (m, 2H), 0.79-0.81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 409.2; Pureza HPLC = 92.57%.

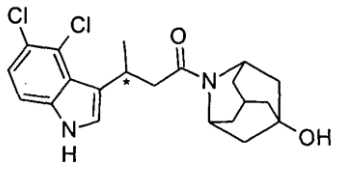
EJEMPLO 172: 3-(4,5-dicloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (172):



(172)

Síntesis de Compuesto (172): Compuesto racémico **(168)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (172). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.0; Pureza HPLC = 94.74%; TA Quiral = 8.15 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7:2:1)].

EJEMPLO 173: 3-(4,5-dicloro-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (173):

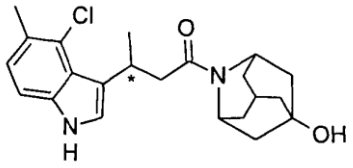


(173)

Síntesis de Compuesto (173): Compuesto racémico **(168)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (173). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18

(br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.0; Pureza HPLC = 99.34%; TA Quiral = 11.31 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano: IPA: DCM (7:2:1)].

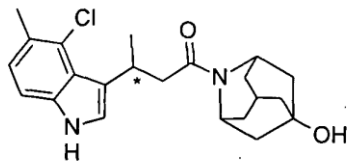
EJEMPLO 174: 3-(4-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (174):



(174)

Síntesis de Compuesto (174): Compuesto racémico **(166)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (174). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; Pureza HPLC = 95.57%; TA Quiral = 15.30 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:THF (7:3)].

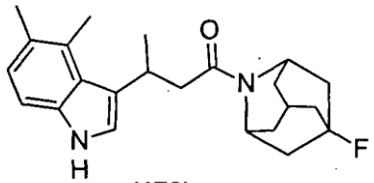
EJEMPLO 175: 3-(4-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico 2) (175):



(175)

Síntesis de Compuesto (175): Compuesto racémico **166)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (175). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; Pureza HPLC = 98.33%; TA Quiral = 17.15 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:THF (7:3)].

EJEMPLO 176: 3-(4,5-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (176):

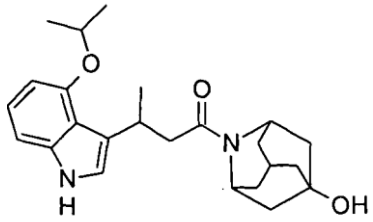


(176)

Síntesis de Compuesto (176): Compuesto **(176)** se sintetizó

siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(176)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06 (br s, 1H), 8.02-8.04 (d, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.11-7.13 (d, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.61-4.62 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33-1.87 (m, 14H). LC-MS: (M-19)+ = 413.3; Pureza HPLC = 90.92%.

EJEMPLO 177: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (177):

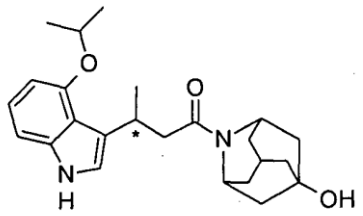


(177)

Síntesis de Compuesto (177): Compuesto **(177)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(177)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.91 (br s, 1H), 7.03-7.08 (t, 1H), 6.91-

6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.46-6.49 (d, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 1.55-1.77 (m, 10H), 1.42-1.45 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Pureza HPLC = 90.56%.

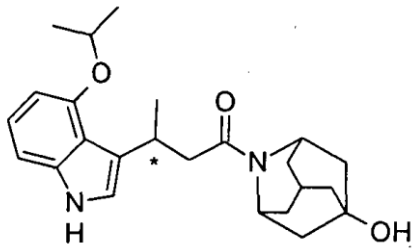
EJEMPLO 178: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-1) (178):



(178)

Síntesis de Compuesto (178): Compuesto racémico **(177)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (178). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Pureza HPLC = 99.12%. TA Quiral = 9.72 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (8:1:1)].

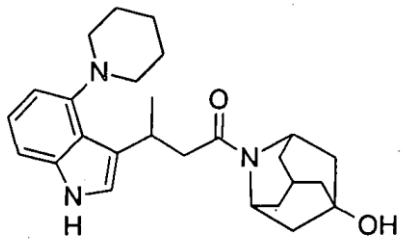
EJEMPLO 179: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-2) (179):



(179)

Síntesis de Compuesto (179): Compuesto racémico **(177)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (179). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Pureza HPLC = 99.65%. TA Quiral = 11.97 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (8:1:1)].

EJEMPLO 180: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (180):

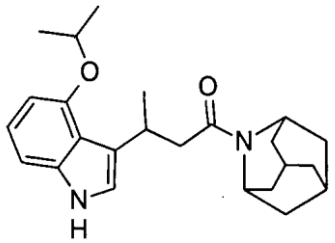


(180)

Síntesis de Compuesto (180): Compuesto **(180)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(180)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90 (br s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.90-

6.94 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H0, 2.86-2.92 (m, 1H), 2.76-2.77 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 1.34-1.98 (m, 19H). LC-MS: (M+H)+ = 422.2; Pureza HPLC = 97.45%.

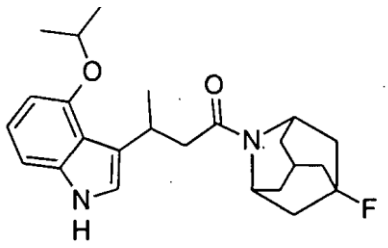
EJEMPLO 181: 1-(2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (181):



(181)

Síntesis de Compuesto (181): Compuesto **(181)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(181)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85 (br s, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.46-6.48 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 11H), 1.42-1.45 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; Pureza HPLC = 99.41%

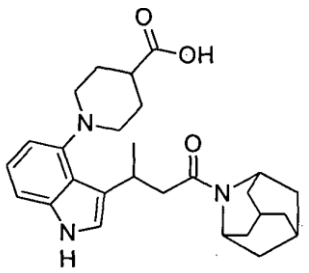
EJEMPLO 182: 1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (182):



(182)

Síntesis de Compuesto (182): Compuesto **(182)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(182)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.82 (br s, 1H), 6.97-7.02 (t, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.40-6.42 (d, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.53-1.90 (m, 10H), 1.35-1.39 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; Pureza HPLC = 93.52%.

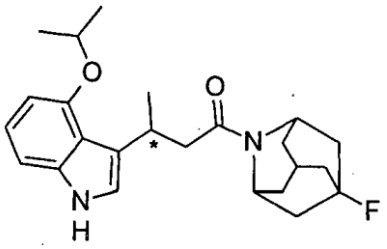
EJEMPLO 183: ácido 1-{3-[4-(2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-oxobutan-2-il]-1*H*-indol-4-il}piperidine-4-carboxílico (183):



(183)

Síntesis de Compuesto (183): Compuesto **(183)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(183).** LC-MS: (M+H)+ = 450.2; Pureza HPLC = 97.82%.

EJEMPLO 184: 1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-1) (184):

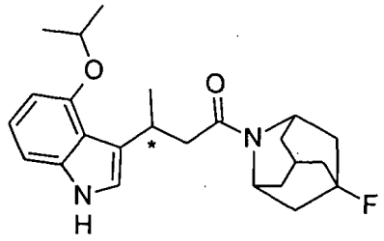


(184)

Síntesis de Compuesto (184): Compuesto racémico **(182)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (184). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; Pureza HPLC

= 95.51%. TA Quiral = 13.60 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (8:1:1)].

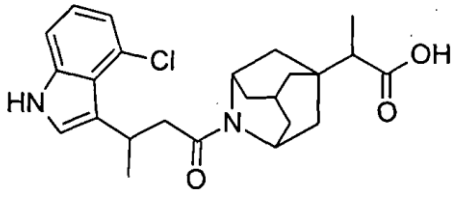
EJEMPLO 185: 1-(5-fluoro-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-2) (185):



(185)

Síntesis de Compuesto (185): Compuesto racémico **182)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (185). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; Pureza HPLC = 97.38%. TA Quiral = 18.54 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (8:1:1)].

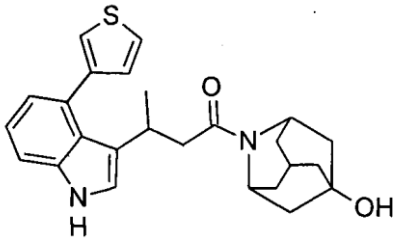
EJEMPLO 186: ácido 2-{2-[3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il}propanoico (186):



(186)

Síntesis de Compuesto (186): Compuesto **(186)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(186)**. LC-MS: (M+H)+ = 429.13; Pureza HPLC = 90.92%.

EJEMPLO 187: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(tiofen-3-il)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (187):

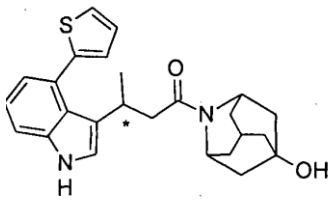


(187)

Síntesis de Compuesto (187): Compuesto **(187)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(187)**. LC-MS: (M+H)+ = 421.1; Pureza HPLC = 96.22%.

EJEMPLO 188: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-

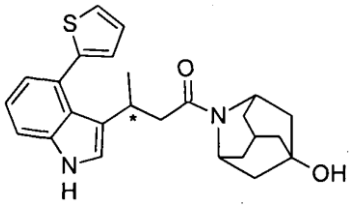
il)-3-[4-(tiofen-2-il)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-1) (188):



(188)

Síntesis de Compuesto (188): Compuesto racémico **(153)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (188). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; Pureza HPLC = 92.0%; TA Quiral = 6.57 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:THF:EtOH (8:1:1)].

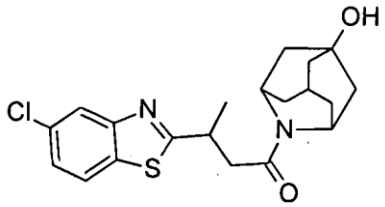
EJEMPLO 189: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(tiofen-2-il)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (pico-2) (189):



(189)

Síntesis de Compuesto (189): Compuesto racémico **(153)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (189). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; Pureza HPLC = 93.52%; TA Quiral = 9.17 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: exane:THF:EtOH (8:1:1)].

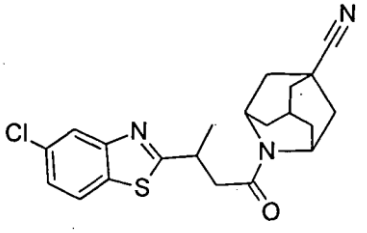
EJEMPLO 190: 3-(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (190):



(190)

Síntesis de Compuesto (190): Compuesto **(190)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(190)**. LC-MS: (M+H)+ = 391.1; Pureza HPLC = 96.40%.

EJEMPLO 191: 2-[3-(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (191):

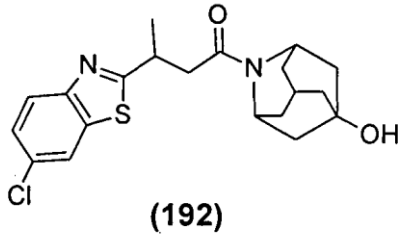


(191)

Síntesis de Compuesto (191): Compuesto **(191)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante

evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(191)**. LC-MS: (M+H)+ = 400.1; Pureza HPLC = 97.71%.

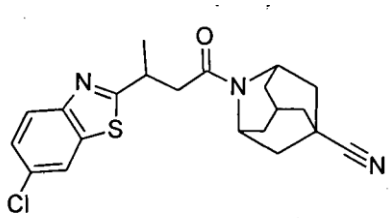
EJEMPLO 192: 3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (192):



(192)

Síntesis de Compuesto (192): Compuesto **(192)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(192)**. LC-MS: (M+H)+ = 391.1; Pureza HPLC = 94.40%.

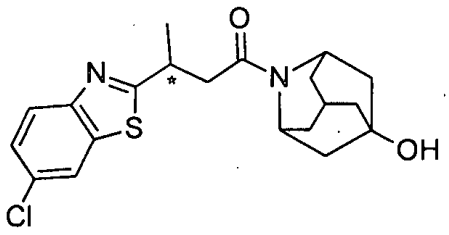
EJEMPLO 193: 2-[3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carbonitrilo (193):



(193)

Síntesis de Compuesto (193): Compuesto **(193)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(193).** LC-MS: (M+H)+ = 400.1; Pureza HPLC = 94.39%.

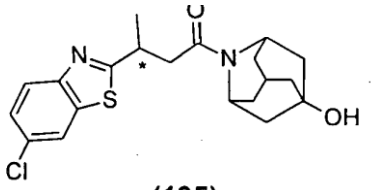
EJEMPLO 194: 3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (194):



(194)

Síntesis de Compuesto (194): Compuesto racémico **(192)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (194). LC-MS: (M+H)+ = 391.1; Pureza HPLC = 99.6%.

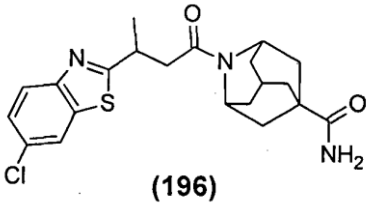
EJEMPLO 195: 3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (195):



(195)

Síntesis de Compuesto (195): Compuesto racémico **(192)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (195). LC-MS: (M+H)+ = 391.1; Pureza HPLC = 99.56%.

EJEMPLO 196: 2-[3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-5-carboxamida (196):

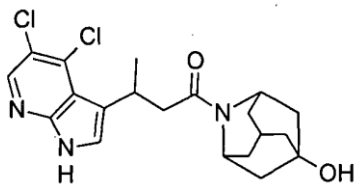


(196)

Síntesis de Compuesto (196): Compuesto **(196)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(196)**. LC-MS:

(M+H)+ = 418.1; Pureza HPLC = 97.62%.

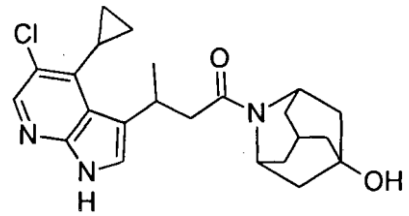
EJEMPLO 197: 3-(4,5-dicloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (197):



(197)

Síntesis de Compuesto (197): Compuesto **(197)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(197)**. LC-MS: (M+H)+ = 408.1; Pureza HPLC = 94.42%.

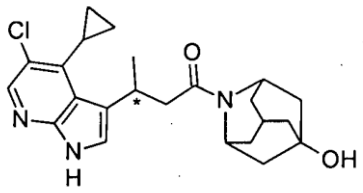
EJEMPLO 198: 3-(5-cloro-4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (198):



(198)

Síntesis de Compuesto (198): Compuesto **(198)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(198)**. LC-MS: (M+H)+ = 414.2; Pureza HPLC = 98.68%.

EJEMPLO 199: 3-(5-cloro-4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-1) (199):

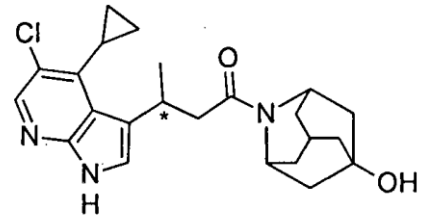


(199)

Síntesis de Compuesto (199): Compuesto racémico **(198)** se purificó usando Cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (199). LC-MS: (M+H)+ = 414.2; Pureza HPLC = 94.06%. TA Quiral = 15.94 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (7.5:1.5:1)].

EJEMPLO 200: 3-(5-cloro-4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-

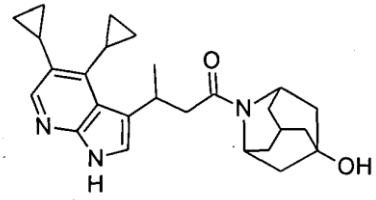
***b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (pico-2) (200):**



(200)

Síntesis de Compuesto (200): Compuesto racémico **(198)** se purificó usando cromatografía quiral HPLC preparativa para dar el compuesto (200). LC-MS: (M+H)+ = 414.2; Pureza HPLC = 98.40%. TA Quiral = 20.09 min [columna: Paq. quiral IC, fase móvil: hexano:IPA:DCM (7.5:1.5:1)].

EJEMPLO 201: 3-(4,5-diciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (201):

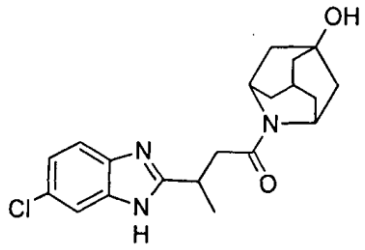


(201)

Síntesis de Compuesto (201): Compuesto **(201)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1)

(Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(201)**. LC-MS: (M+H)+ = 420.2; Pureza HPLC = 90.88%.

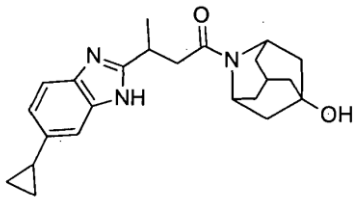
EJEMPLO 202: 3-(6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (202):



(202)

Síntesis de Compuesto (202): Compuesto **(202)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(202)**. LC-MS: (M+H)+ = 372.1; Pureza HPLC = 84.69%.

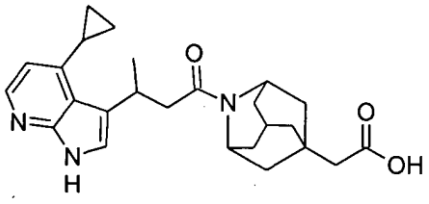
EJEMPLO 203: 3-(6-ciclopropil-1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (203):



(203)

Síntesis de Compuesto (203): Compuesto **(203)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(203)**. LC-MS: (M+H)+ = 380.1; Pureza HPLC = 98.88%.

EJEMPLO 204: ácido {2-[3-(4-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)butanoil]-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il} acético (204):

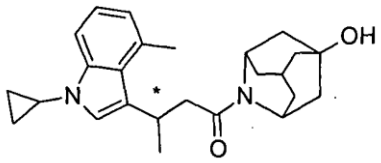


(204)

Síntesis de Compuesto (204): Compuesto **(204)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante

evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(204)**. LC-MS: (M+H)+ = 422.2; Pureza HPLC = 99.63%.

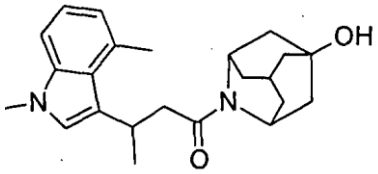
EJEMPLO 205: 3-(1-ciclopropil-4-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (205):



(205)

Síntesis de Compuesto (205): Compuesto **(205)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(205)**. LC-MS: (M+H)+ = 393.2; Pureza HPLC = 99.04%.

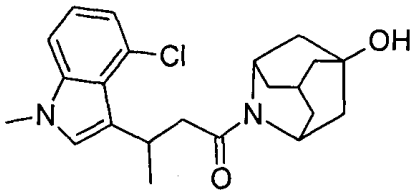
EJEMPLO 206: 3-(1,4-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (206):



(206)

Síntesis de Compuesto (206): Compuesto **(206)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(206).** LC-MS: (M+H)+ = 367.2; Pureza HPLC = 98.36%.

EJEMPLO 207: 3-(4-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (207):

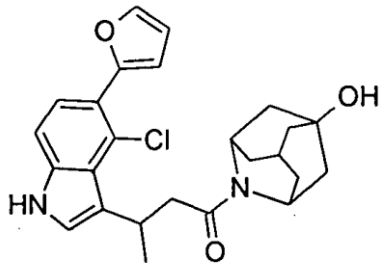


(207)

Síntesis de Compuesto (207): Compuesto **(207)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(207).** LC-MS: (M+H)+ = 387.1; Pureza HPLC = 99.49%.

EJEMPLO 208: 3-[4-cloro-5-(furan-2-il)-1*H*-indol-3-il]-1-(5-

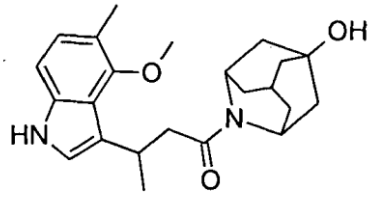
hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (208):



(208)

Síntesis de Compuesto (208): Compuesto **(208)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(208)**. LC-MS: (M+H)+ = 439.1; Pureza HPLC = 91.39%.

EJEMPLO 209: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-(4-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)butan-1-ona (209):

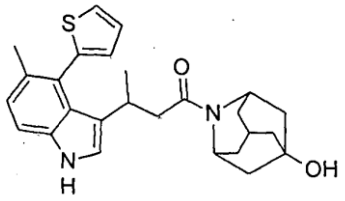


(209)

Síntesis de Compuesto (209): Compuesto **(209)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1)

(Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(209)**. LC-MS: (M+H)+ = 383.2; Pureza HPLC = 93.48%.

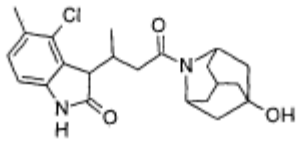
EJEMPLO 210: 1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.13,7]dec-2-il)-3-[5-metil-4-(tiofen-2-il)-1H-indol-3-il]butan-1-ona (210):



(210)

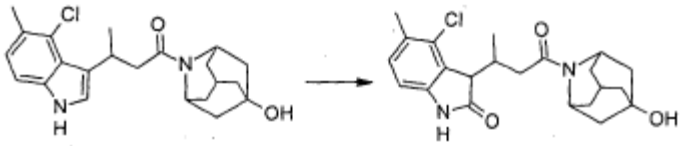
Síntesis de Compuesto (210): Compuesto **(210)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(210)**. LC-MS: (M+H)+ = 435.2; Pureza HPLC = 91.98%.

EJEMPLO 211: 4-cloro-3-[4-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-2-il)-4-oxobutan-2-il]-5-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (211):



(211)

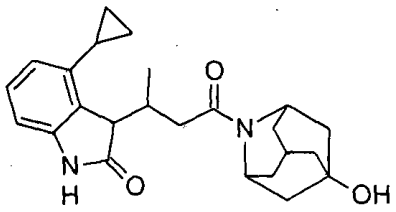
Esquema Sintético 26



(166) (211)

Síntesis de Compuesto (211): a una solución agitada de Compuesto (166) (15 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 mL) se añadió tribromuro de pridinio (16 mg, 0.050 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de reaction se mitigó con H_2O (10 mL), se extrajo con éter (2X20 mL).La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa eluida con DCM: MeOH (95:05) para dar el compuesto (211) (5.5 mg, off white solid).

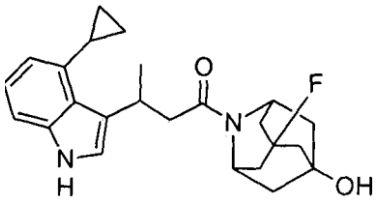
EJEMPLO 212: 4-ciclopropil-3-[4-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-4-oxobutan-2-il]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (212):



(212)

Síntesis de Compuesto (212): Compuesto **(212)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (211) (Esquema 26). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(212).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.50 (br s, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 6.59-6.62 (d, 1H), 6.48-6.51 (d, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.43-1.88 (m, 11H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.72-0.74 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 395.2; Pureza HPLC = 99.65%.

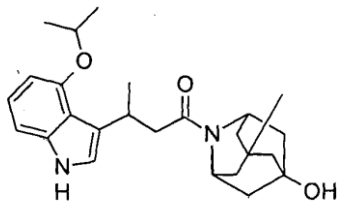
EJEMPLO 213: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indol-3-il)-1-(5-fluoro-7-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)butan-1-ona (213):



(213)

Síntesis de Compuesto (213): Compuesto **(213)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(213).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06 (br s, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 7.05-7.10 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74-6.76 (d, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 1.99 (br s, 2H), 1.62-1.81 (m, 8H), 1.44-1.46 (d, 3H), 0.95-0.99 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 397.3; Pureza HPLC = 93.84%.

EJEMPLO 214: 1-(5-hidroxi-7-metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-3-[4-(propan-2-iloxi)-1*H*-indol-3-il]butan-1-ona (214):

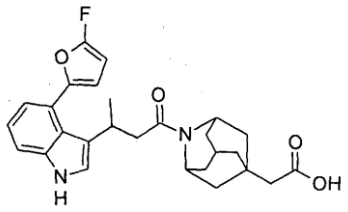


(214)

Síntesis de Compuesto (214): Compuesto **(214)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se

purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(214)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86 (br s, 1H), 6.96-7.01 (t, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.39-6.42 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 1H), 1.25-1.65 (m, 19H). LC-MS: (M+H)+ = 411.3; Pureza HPLC = 90.45%.

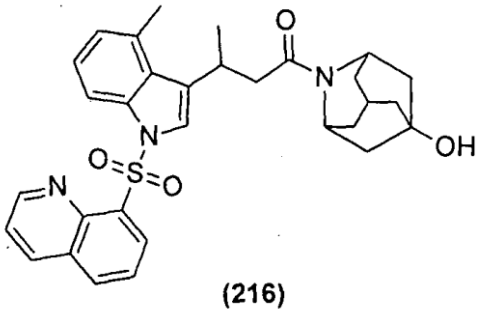
EJEMPLO 215: 2-(2-(3-(4-(5-fluorofuran-2-il)-1H-indol-3-il)butanoil)-2-azaadamantan-5-il)ácido acético (215):



(215)

Síntesis de Compuesto (215): Compuesto **(215)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). El producto crudo se obtuvo mediante evaporación de la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice usando DCM: MeOH como eluyente para obtener el compuesto **(215)**. LC-MS: (M+H)+ = 465.4; Pureza HPLC = 99.37%.

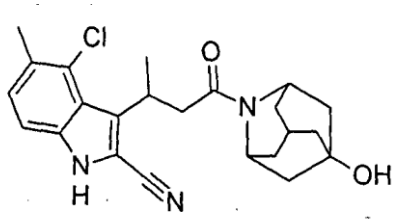
EJEMPLO 216: 1-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)-3-(4-metil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-3-il)butan-1-ona (216):



(216)

Síntesis de Compuesto (216): Compuesto **(216)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 544.3; Pureza HPLC = 98.61%.

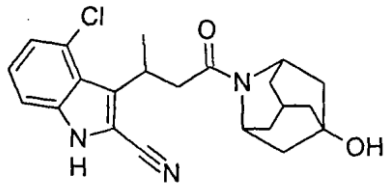
EJEMPLO 217: 4-cloro-3-(4-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (217):



(217)

Síntesis de Compuesto (217): Compuesto **(217)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 412.3.

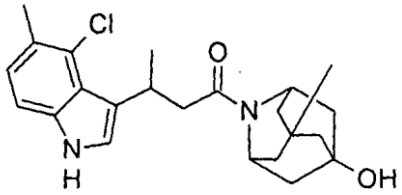
EJEMPLO 218: 4-cloro-3-(4-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo (218):



(218)

Síntesis de Compuesto (218): Compuesto **(218)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 398.2; Pureza HPLC = 98.47%.

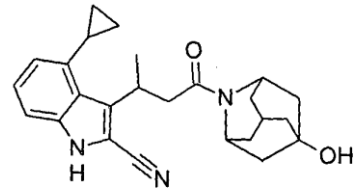
EJEMPLO 219: 3-(4-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-7-metil-2-azaadamantan-2-il)butan-1-ona (219):



(219)

Síntesis de Compuesto (219): Compuesto **(219)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; Pureza HPLC = 89.36%.

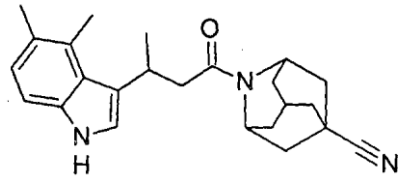
EJEMPLO 220: 4-ciclopropil-3-(4-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo (220):



(220)

Síntesis de Compuesto (220): Compuesto **(220)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 404.3; Pureza HPLC = 98.29%.

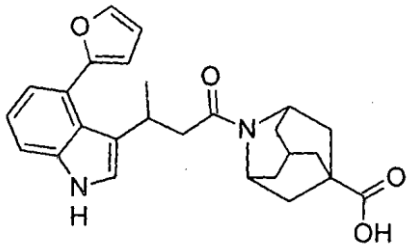
EJEMPLO 221: 2-(3-(4,5-dimetil-1H-indol-3-il)butanoil)-2-azaadamantano-5-carbonitrilo (221):



(221)

Síntesis de Compuesto (221): Compuesto **(221)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 376.3; Pureza HPLC =85.11%.

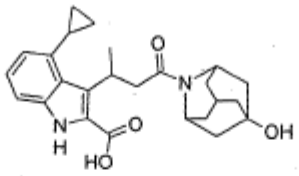
EJEMPLO 222: 2-(3-(4-(furan-2-il)-1H-indol-3-il)butanoil)-2-azaadamantano-5-carboxílico ácido (222):



(222)

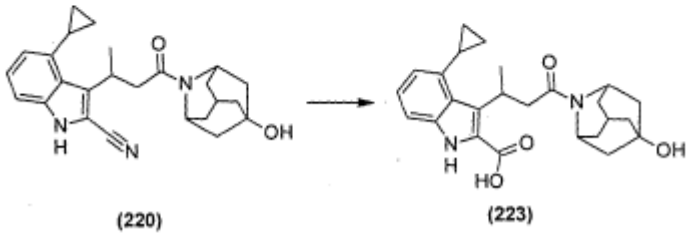
Síntesis de Compuesto (222): Compuesto **(222)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (43) (Esquema 14). LC-MS: (M+H)+ = 433.3; Pureza HPLC = 98.85%.

EJEMPLO 223: ácido 4-ciclopropil-3-(4-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-2-carboxílico (223):



(223)

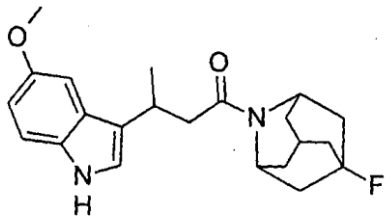
Esquema Sintético 27



(220) (223)

Síntesis de Compuesto (223): Compuesto 220 (0.070 g, 0.17 mmol) se tomó en a sealed tube y MeOH (3 mL) se añadió a esto seguido por la adición de 50% solución acuosa de KOH (2 mL). La mezcla de reacción después se calentó a 110°C durante 24 horas y se concentró para dar el material crudo, el cual se diluyó con H_2O, acidificada con 2N HCl (PH = 2), se extrajo con EtOAc y se concentró para dar producto crudo. El producto crudo después se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de DCM: MeOH para dar 30 mg de Compuesto (223) como un sólido marrón. LC-MS: (M+H)+ = 423.1; Pureza HPLC = 98.09%.

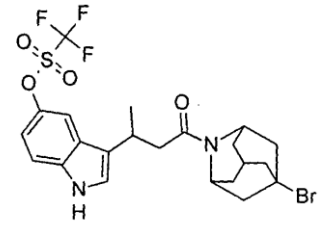
EJEMPLO 224: 1-(5-fluoro-2-azaadamantan-2-il)-3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)butan-1-ona (224):



(224)

Síntesis de Compuesto (224): Compuesto **(224)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; Pureza HPLC = 92.10%.

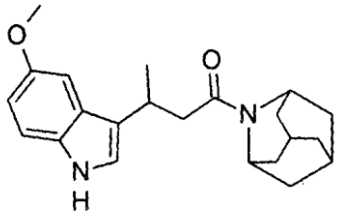
EJEMPLO 225: 3-(4-(5-bromo-2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-5-il trifluorometanosulfonato (225):



(225)

Síntesis de Compuesto (225): Compuesto **(225)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 549.2; Pureza HPLC = 92.61%.

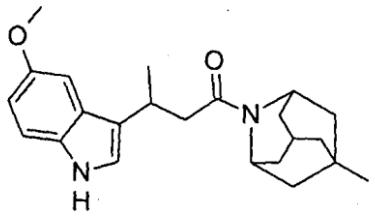
EJEMPLO 226: 1-(2-azaadamantan-2-il)-3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)butan-1-ona (226):



(226)

Síntesis de Compuesto (226): Compuesto **(226)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; Pureza HPLC = 90.02%.

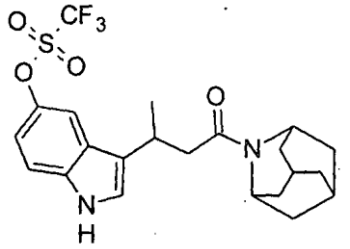
EJEMPLO 227: 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(5-metil-2-azaadamantan-2-il)butan-1-ona (227):



(227)

Síntesis de Compuesto (227): Compuesto **(227)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). LC-MS: (M+H)+ = 367.3; Pureza HPLC = 92.59%.

EJEMPLO 228: 3-(4-(2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-5-il trifluorometanosulfonato (228):

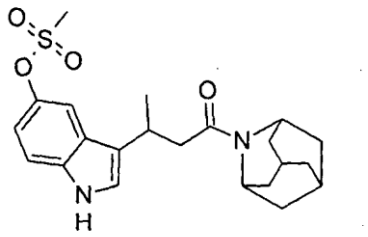


(228)

Síntesis de Compuesto (228): Compuesto **(228)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.24 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11-7.14

(d, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.43.2.47 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.44-1.86 (m, 10H), 1.30-1.33 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 471.1; Pureza HPLC = 89.84%.

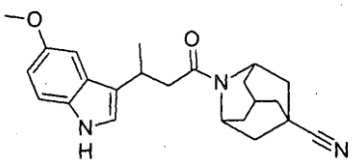
EJEMPLO 229: 3-(4-(2-azaadamantan-2-il)-4-oxobutan-2-il)-1H-indol-5-il metanosulfonato (229):



(229)

Síntesis de Compuesto (229): Compuesto **(229)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.37 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.26 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.45-1.72 (m, 10H), 1.39-1.42 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 417.1; Pureza HPLC = 92.90%.

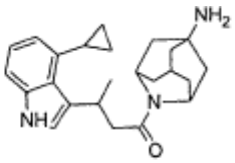
EJEMPLO 230: 2-(3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)butanoil)-2-azaadamantano-5-carbonitrilo (230):



(230)

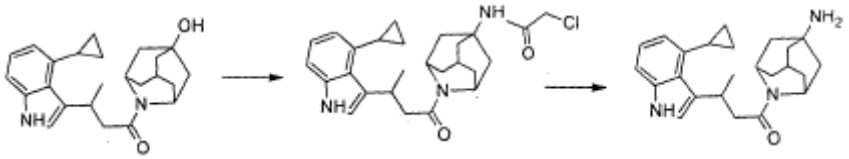
Síntesis de Compuesto (230): Compuesto **(230)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.95 (br s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.99-7.00 (d, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 4.91-4.95 (d, 1H), 3.97-4.03 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.58-2.05 (m, 10H)1.48-1.51 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 378.3; Pureza HPLC = 99.49%.

EJEMPLO 231: 1-(5-amino-2-azaadamantan-2-il)-3-(4-ciclopropil-1H-indol-3-il)butan-1-ona (231):



(231)

Esquema Sintético 28

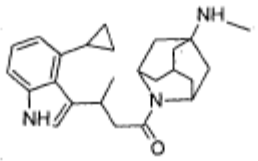


(41) Intermedio-61 (231)

Síntesis de Intermedio-61: a una solución agitada de compuesto-41 (0.10g, 0.26mmol) en DCM (5 mL) en AcOH (2 mL), cloroaceto nitrilo (117 mg, 1.56 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción fue después tratada con ácido sulfúrico (0.75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con solución acuosa saturada de NaHCO3 y se extrajo con EtOAc para dar el Intermedio-61 (90 mg). Se usó duranEl siguiente paso sin ninguna purificación.

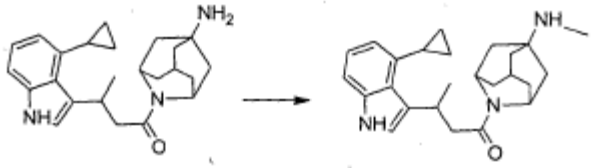
Síntesis de Compuesto 231: Una solución agitada de Intermedio-61 (0.090 g, 0.19 mmol)) y tiourea (0.028 g, 0.38 mmol) en EtOH (5 mL) a 0°C se trató con ácido acético (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se concentró para dar el compuesto 231 (30 mg).

EJEMPLO 232: 3-(4-ciclopropil-1H-indol-3-il)-1-(5-(metilamino)-2-azaadamantan-2-il)butan-1-ona (232)



(232)

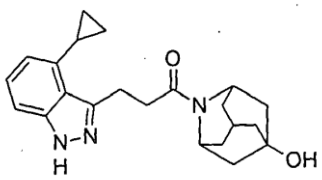
Esquema Sintético 29



(231) (232)

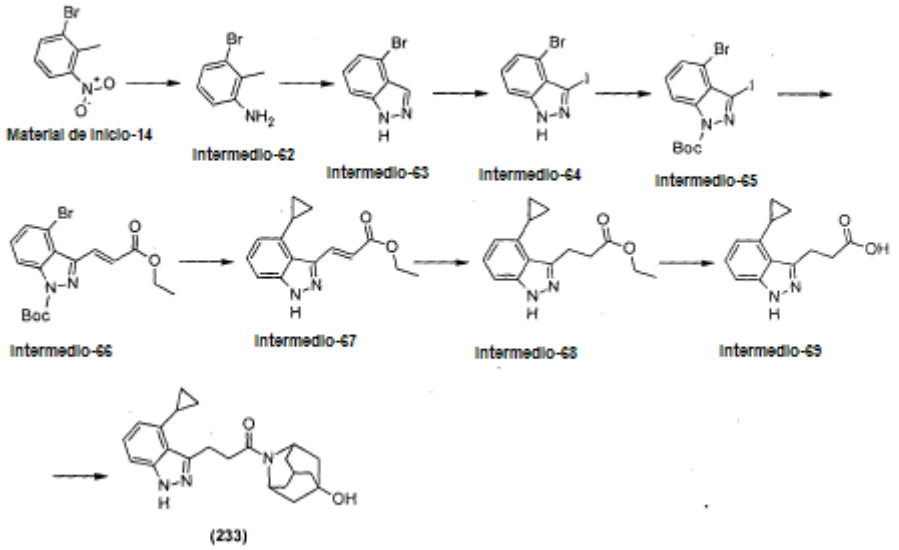
Síntesis de 232: a una solución agitada de Compuesto 231 (0.020 g, 0.053 mmol)) en DMF, K_2CO_3 (14.6 mg, 0.16 mmol) se añadió a 0°C. A esta solución MeI se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar producto crudo, el cual se purificó usando TLC prep. para dar el compuesto 232 (5 mg).

EJEMPLO 233: 3-(4-ciclopropil-1*H*-indazol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propan-1-ona (233):



(233)

Esquema Sintético 30



Síntesis de Intermedio-62: a una solución agitada de Material de Inicio-14 (2.0 g, 8.6 mmol) en THF: MeOH (40 mL, 1:1), polvo de Zn activado (3.71 g, 69.5 mmol) se añadió, seguido por solución saturada de NH_4Cl y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y diluida con H_2O, se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-62 (1.7 g) como un sólido amarillo pálido.

Síntesis de Intermedio-63: a una solución agitada de Intermedio-62 (1.8 g, 9.7 mmol) en cloroformo (20 mL), Ac_2O (2.25 mL, 22.0 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después KOAc (0.28 g, 2.9 mmol), seguido por

isoamilnitrilo (2.44 g, 20 mmol) se añadieron, y se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O y se concentró, a esto HCl conc (5 mL) se añadió y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción después se basificó con 50% Solución acuosa de NaOH y se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-63 (420 mg) como un sólido marrón.

Síntesis de Intermedio-64: a una solución agitada de Intermedio-63 (0.50 g, 2.5 mmol) en DMF (5 mL), KOH (0.28 g, 5.0 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción yoduro (0.26 g, 5.0 mmol) en DMF se añadió y te reaction was continued a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-64 (750 mg) como un sólido marrón, el cual se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación.

Síntesis de Intermedio-65: a una solución agitada de Intermedio-64 (0.75 g, 2.3 mmol) inMeCN (5 mL), TEA (0.696 g, 6.9 mmol), DMAP (0.024 g, 0.2 mmol) y $(Boc)_2O$ (1.00 g, 4.6 mmol) se añadieron a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4

horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexano: EtOAc para dar el Intermedio-65 (700 mg) como un sólido blanco.

Síntesis de Intermedio-66: a una solución agitada de Intermedio-65 (0.25 g, 0.7 mmol) en DMF (5 mL), TEA (0.31 mL, , 2.3 mmol), etil crotanoate (0.11 g, 1.1 mmol) y TBAI (0.05 g, 0.14 mmol) se añadieron, y purgada con gas argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción $PdCl_2$(dppf) (0.06 g, 0.07 mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo condiciones de microondas a 100°C durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró mediante celita y se concentró, el material crudo resultante se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos: EtrOAc para dar el Intermedio-66 (20 mg) como un sólido blanco.

Síntesis de Intermedio-67: a una solución agitada de Intermedio-66 (0.05 g, 0.12 mmol) en dioxano: H2O (4 mL, 3:1) ácido ciclopropil borónico (0.02 g, 0.25 mmol), Cs_2CO_3 (0.136 g, 0.42 mmol) se añadieron, y purgada con

gas argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción $PdCl_2$(dppf) 0.009 g, 0.012 mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo condiciones de microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con EtOAc y se concentró. La mezcla de reacción resultante se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexano: EtOAc para dar el Intermedio-67 (30 mg) como material marrón de goma.

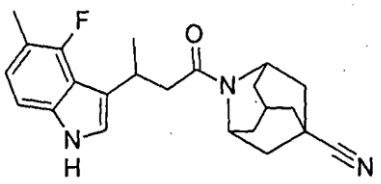
Síntesis de Intermedio-68: a una solución agitada de Intermedio-67 (0.030 g, 0.11 mmol) en DMF: MeOH (2 mL, 1:1), $NaBH_4$ (0.006 g, 0.17 mmol) se añadió, seguido por cloruro de cobalto (0.002 g, 0.022 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el Intermedio-68 (25 mg) como material marrón de goma.

Síntesis de Intermedio-69: Intermedio-69 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-26 (esquema-4).

Síntesis de Compuesto (233): Compuesto **(233)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1)

(Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.22-7.33 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.61-3.66 (t, 2H), 2.93-2.98 (t, 2H), 2.18-2.22 (t, 1H), 1.60-2.04 (m, 11H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 366.1.

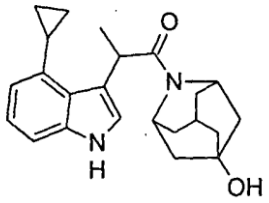
EJEMPLO 234: 2-(3-(4-fluoro-5-metil-1H-indol-3-il)butanoil)-2-azaadamantano-5-carbonitrilo (234):



(234)

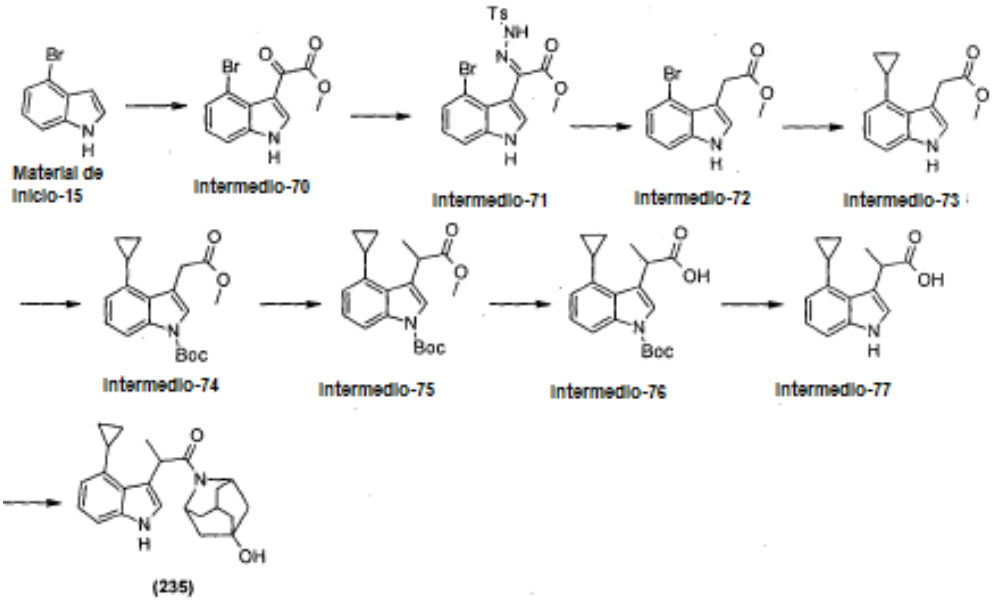
Síntesis de Compuesto (234): Compuesto **(234)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.97 (br s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 3.60-3.68 (m,1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.61-2.05 (m, 10H), 1.45-1.48 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 380.2. Pureza HPLC = 99.13%.

EJEMPLO 235: 2-(4-ciclopropil-1H-indol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)propan-1-ona (235):



(235)

Esquema Sintético 31



Síntesis de Intermedio-70: a una solución agitada de Material de Inicio-15 (40 g, 206 mmol) en éter (400 mL), cloruro de oxalilo (23.2 mL, 268 mmol) se añadió a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción después se filtró y se lavó con éter para obtener material sólido (42 g), el cual fue tratdo con MeOH (28 mL) en éter (200 mL) a 0°C a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completar la reacción la mezcla de reacción se diluyó con hexanos, el precipitado

resultante se filtró y se secó para obtener el intermedio-70 (35 g) como sólido amarillo.

Síntesis de Intermedio-71: **a** una solución agitada de Intermedio-70 (35 g, 129 mmol) en MeOH (350 mL), hidrazina de tosilo (23.1 g, 129 mmol) se añadió y se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar mezcla cruada, la cual es diluida con H_2O, se extrajo con DCM y se concentró para dar el Intermedio-69 (35 g) como sólido amarillo pálido.

Síntesis de Intermedio-72: **a** una solución agitada de Intermedio-71 (14 g, 31 mmol) en THF (140mL), $NaBH_4$ (1.8 g, 46 mmol) se añadió a 0°C y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con H_2O, se extrajo con DCM y se concentró. El producto crudo resultante se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice eluida con mezcla de hexanos, EtOAc para dar el Intermedio-72 (3 g) como líquido amarillo pálido.

Síntesis de Intermedio-73: Intermedio-73 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-67 (Esquema 30).

Síntesis de Intermedio-74: Intermedio-74 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-65 (Esquema 30).

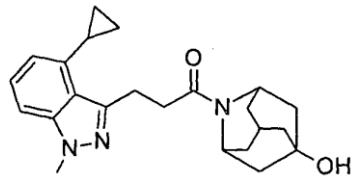
Síntesis de Intermedio-75: Intermedio-75 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-30 (Esquema 6).

Síntesis de Intermedio-76: Intermedio-76 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-26 (Esquema 4).

Síntesis de Intermedio-77: Intermedio-77 se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el Intermedio-7 (Esquema 1).

Síntesis de Compuesto (233): Compuesto **(233)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (1) (Esquema 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.13 (br s, 1H), 7.13-7.16 (d, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.75-6.78 (d, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.32 (br s), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 10H), 1.46-1.49 (d, 3H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2. Pureza HPLC = 95.44%.

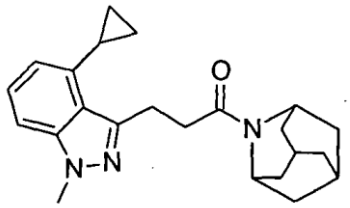
EJEMPLO 236: 3-(4-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(5-hidroxi-2-azaadamantan-2-il)propan-1-ona (236):



(236)

Síntesis de Compuesto 236: Compuesto **(236)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (233) (Esquema 30). LC-MS: (M+H)+ = 380.3. Pureza HPLC = 99.86%.

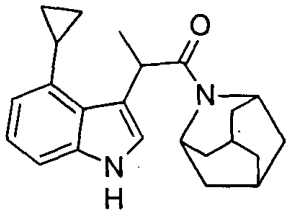
EJEMPLO 237: 1-(2-azaadamantan-2-il)-3-(4-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-3-il)propan-1-ona (237):



(237)

Síntesis de Compuesto (237): Compuesto **(237)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (233) (Esquema 30). LC-MS: (M+H)+ = 364.3. Pureza HPLC = 91.66%.

EJEMPLO 238: 1-(2-azaadamantan-2-il)-2-(4-ciclopropil-1H-indol-3-il)propan-1-ona (238):



(238)

Síntesis de Compuesto (238): Compuesto **(238)** se sintetizó siguiendo el procedimiento usado para hacer el compuesto (233) (Esquema 27). LC-MS: (M+H)+ = 349.2.

Actividad Biológica

Ensayo de inhibición de HSD11β1 *in vitro*:

Las células de CHO se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 con contenido de 5% de suero fetal bovino (v/v) y 2 mM de glutamina. Las células se cultivaron a 37°C con 5% de CO2. Para el vector de expresión de expresión transitoria de HSD11β1 humano de longitud total (*OriGene Technologies*), las células se plantaron a una densidad de 2 x 105 células/pocillo en una placa de 6 pocillos. La transfección se hizo usando reactivo Turbofectina 8 (*OriGene Technologies*), de acuerdo con el protocolo provisto con el

reactivo. Después de 24 de la transfección, las células se tripsinizaron y se agruparon antes de que fueran plantadas de nuevo a una placa de 96 pocillos a una densidad de 40000 células/pocillo. 24 horas después de la replantación, las células se incubaron con 200 nM de cortisona + 500uM de NADPH (o junto con inhibidores de molécula pequeña) durante la noch. La actividad enzimática o la inhibición de la actividad enzimática fue medida calculando la conversión de cortisona a cortisol por el método LC/MS-MS. El IC50 en nM se calculó desde una escala de registro de 8 puntos de concentración frente a inhibición.

Los resultados de las pruebas biológicas se muestran en la Tabla 1:

Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)
1	*	80	*	159	****
2	****	81	*	160	****
3	*	82	*****	161	*****
4	*	83	*****	162	***
5	**	84	**	163	*
6	*	85	******	164	****
7	*	86	*	165	*
8	*	87	***	166	*****
9	*	88	*	167	**
10	*	89	*	168	*****
11	*	90	*	169	*****
12	*	91	*	170	*
13	*	92	*	171	**
14	****	93	*	172	*
15	*	94	*****	173	*****
16	*	95	****	174	*
17	****	96	****	175	*****
18	****	97	*	176	*
19	**	98	*****	177	*****
20	*	99	*****	178	*****
21	*	100	*****	179	*
22	*	101	**	180	*
23	*	102	*****	181	*
24	*	103	*	182	***
25	*	104	*****	183	*
26	**	105	******	184	*****
27	*	106	****	185	*
28	**	107	*	186	*
29	****	108	*	187	****
30	***	109	*	188	****

Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)
31	*****	110	*	189	*
32	***	111	*	190	***
33	*	112	**	191	*
34	*	113	*	192	*****
35	*****	114	*	193	***
36	**	115	**	194	*****
37	*****	116	**	195	*
38	*	117	*	196	*
39	****	118	*	197	*****
40	*****	119	*****	198	*****
41	*****	120	*	199	*****
42	*	121	*	200	*
43	*	122	*	201	*
44	**	123	*	202	*
45	*	124	*	203	*
46	*	125	*	204	*
47	***	126	*****	205	*
48	*****	127	*****	206	*
49	*****	128	*	207	****
50	*	129	*	208	****
51	*	130	*****	209	**
52	*	131	*	210	****
53	*	132	*****	211	***
54	*	133	****	212	*
55	*	134	***	213	****
56	*****	135	*	214	*****
57	*	136	*****	215	*
58	*****	137	*	216	*
59	****	138	****	217	*
60	*	139	*****	218	*
61	*	140	*	219	*****
62	*	141	****	220	*
63	*	142	*	221	*
64	****	143	*	222	*

Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)	Comp No.	11βHSD1 (IC50)
65	**	144	*****	223	*
66	*	145	****	224	*
67	****	146	*	225	*
68	*	147	****	226	*****
69	****	148	*****	227	*****
70	***	149	*	228	****
71	*	150	*****	229	*
72	*	151	*****	230	*
73	******	152	****		
74	*	153	*****		
75	**	154	*		
76	*	155	****		
77	*	156	*		
78	*	157	*****		
79	****	158	*		

***** = <100nM

**** = 100nM< y <150 nM

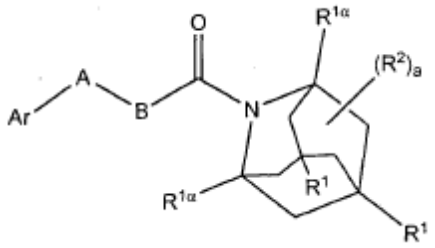
*** = 150nM< y <200 nM

** = 200nM< y <250 nM

* = 250nM<

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

cada R^1 y $R^{1\alpha}$ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, OCH_3, CH_2OH, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alqunil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heteroalquil, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenil, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquenil, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquiniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquiloxi,

opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}ariloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroariloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloamino, SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR4, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

Ar es un grupo opcionalmente sustituido C_1-C_{18} heteroarilo o un grupo opcionalmente sustiyuido C_2-C_{12}heterocicloalquilo;

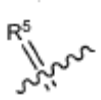
A es seleccionado del grupo que consiste en S, SO, SO_2, O, y - CR^aR^b -;

B es un grupo de fórmula–$(CR^cR^d)_n$-;

en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo; SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR4^3, NR^3COOR^4, NR3SO2R3, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

o cualquiera de los dos R^a, R^b, R^c y R^d en el

mismo átomo de carbono cuando se juntan pueden formar un sustituyente de la fórmula:



en donde cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NR5;

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, OR^7, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo,

y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo,

R^7 es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo,

o dos o más R^a, R^b, R^c y R^d pueden juntarse para formar un enlace múltiple entre átomos de carbono tales como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que conecta los átomos de carbono a los cuales están unidos;

n es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, y 4;

a es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o profármaco de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque B es CH_2.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque A es CR^aR^b.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^a y R^b son diferentes.

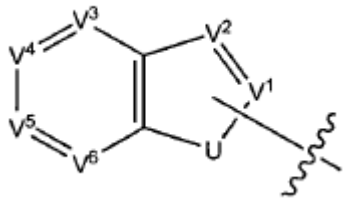
5. Un compuesto de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizado porque uno de R^a y R^b es H y el otro es opcionalmente sustituido por alquilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^b es H y R^a es opcionalmente sustituido por alquilo.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^a es seleccionado del grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil y butil.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Ar es un grupo de fórmula:



en donde V^1, V^2, V^3, V^4, V^5 y V^6 es seleccionado independientemente del grupo que consiste en N y CR^8;

U es seleccionado del grupo que consiste de NR^9, O, S y $CR^9{}_2$,

en donde cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente

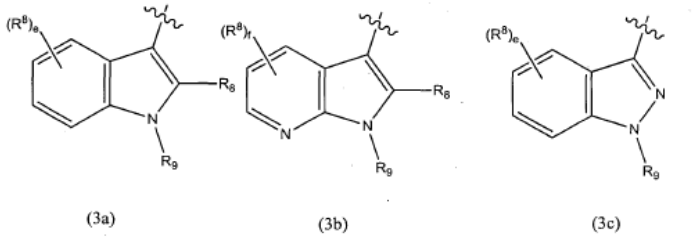
sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilooxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilooxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2-C_{12} heterocicloalquenilooxi, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilooxi, opcionalmente sustituido C_1-C_1 heteroarilooxi, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquiloamino, SR^{10}, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

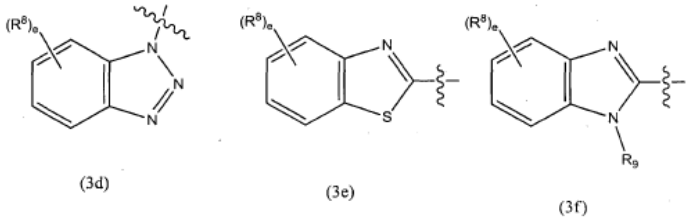
en donde R^9 es seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C1-C12alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquenilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}alquinilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-

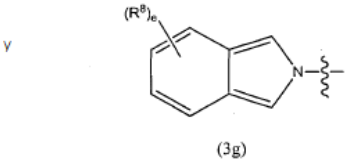
C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{12}heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, y $CONR^{10}R^{11}$;

en donde cada R^{10} y R^{11} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}alquilo, opcionalmente sustituido C_2-C_{10}heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1-C_{12}haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3-C_{12}cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18}arilo, y opcionalmente sustituido C_1-C_{18}heteroarilo.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque Ar es seleccionado del grupo que consiste de







en donde R^8 y R^9 son como se definen en la reivindicación 8;

e es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

f es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, y 3.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el sustituyente R^8 está localizado en la posición 4 o 5 de un anillo de 6 miembros.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, y OCF_3.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque a es 0.

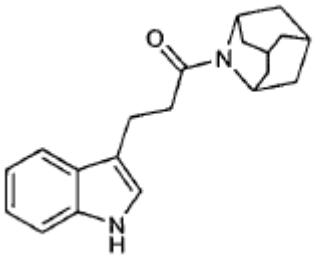
13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque cada $R^{1\alpha}$ es H.

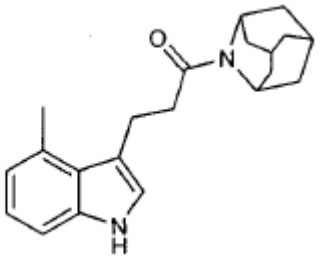
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CN, OCH_3,

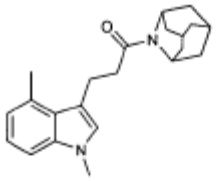
y $OCHF_2$.

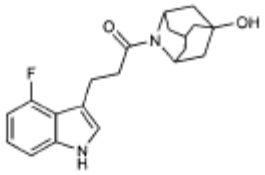
15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un R^1 es H y el otro R^1 es OH.

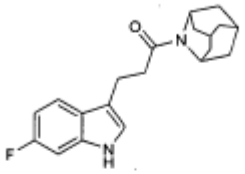
16. Un compuesto de conformidad de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

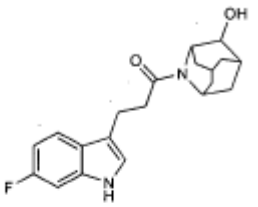


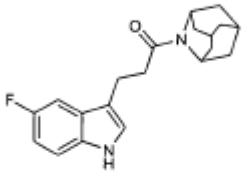


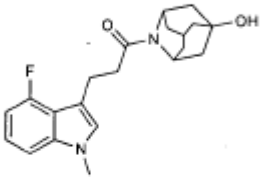


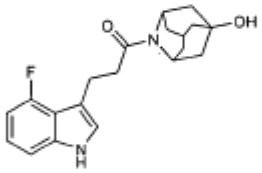


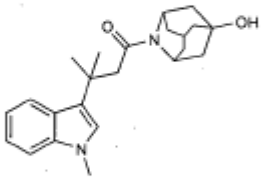


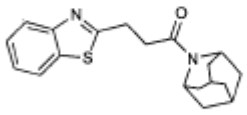


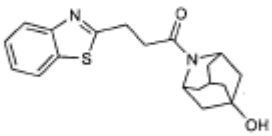


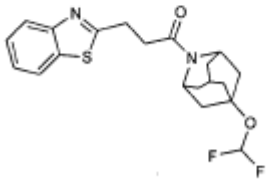


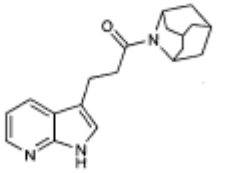


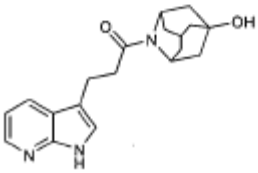


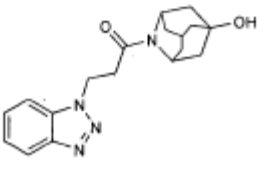


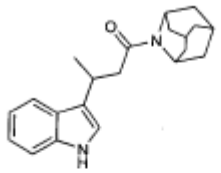
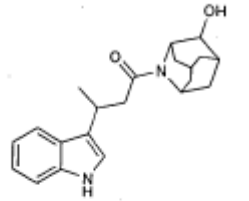
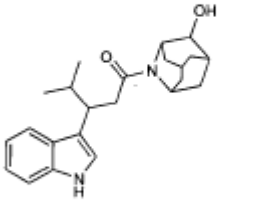
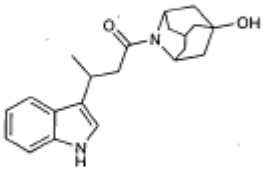
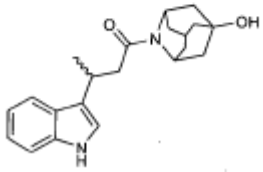
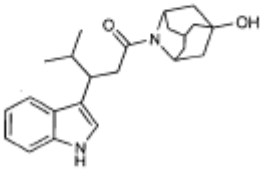
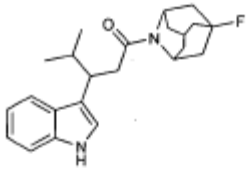
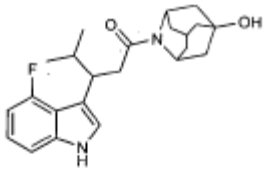
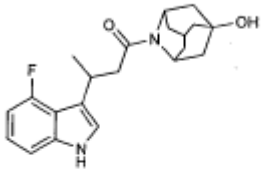
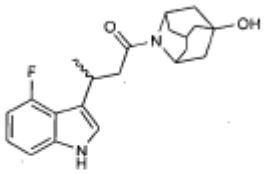
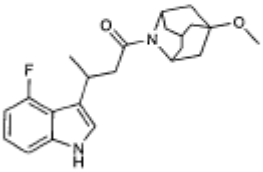
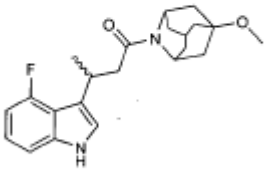
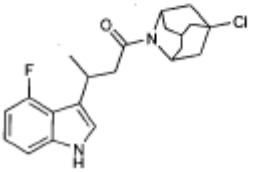
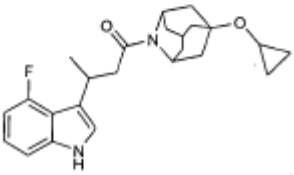


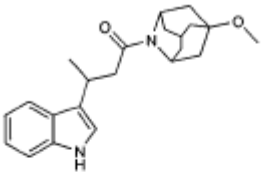
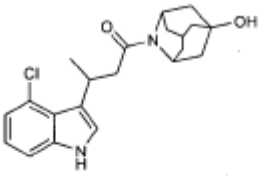
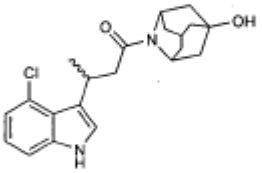
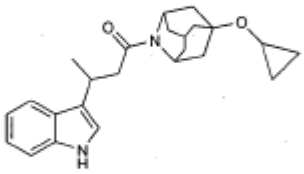
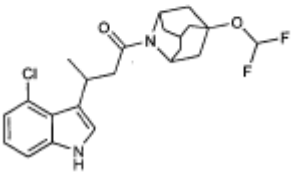
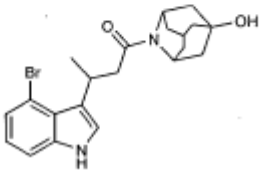
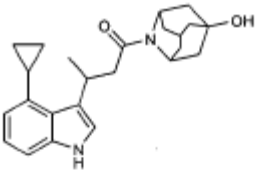
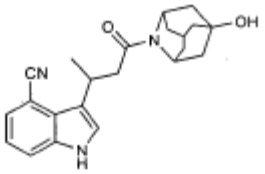
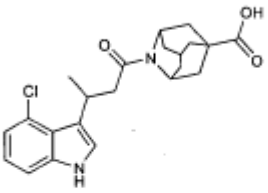
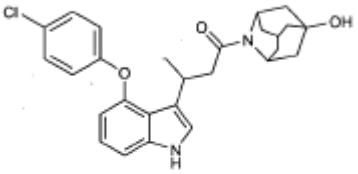
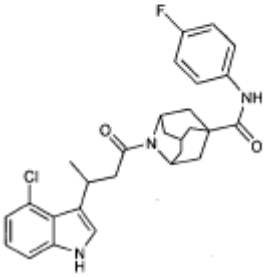
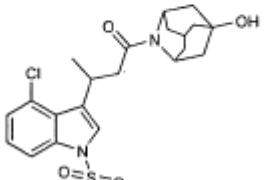


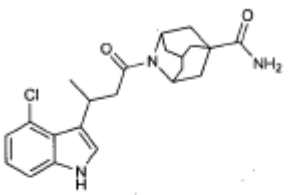
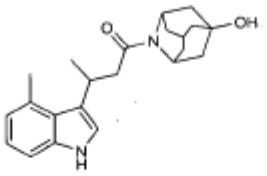
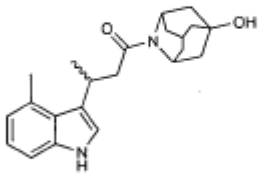
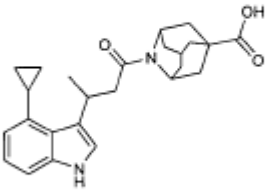
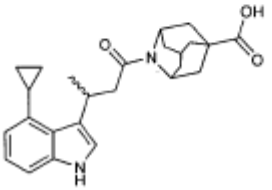
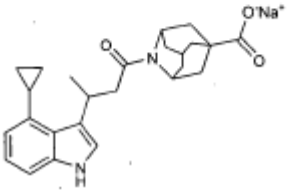
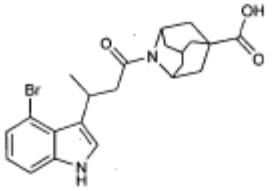
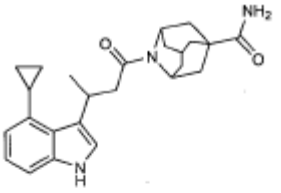
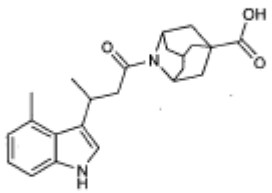
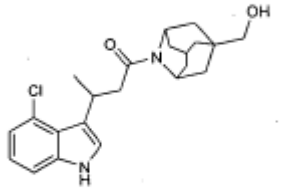
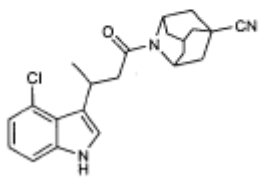


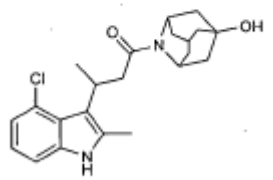


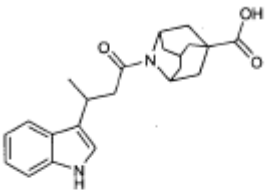
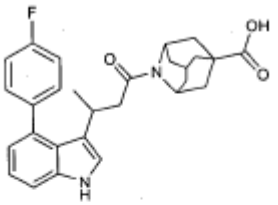
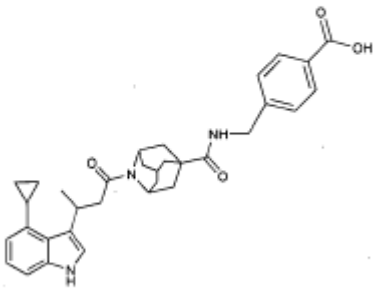
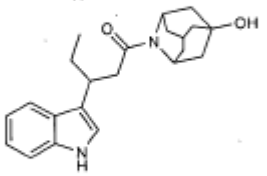
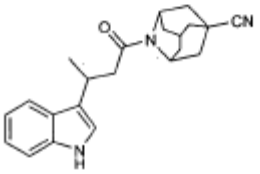
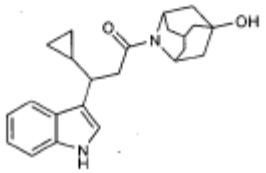
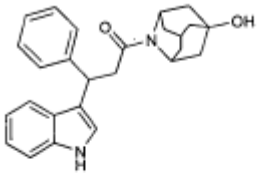
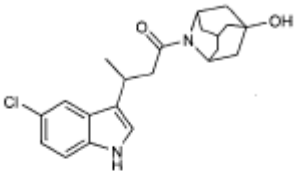
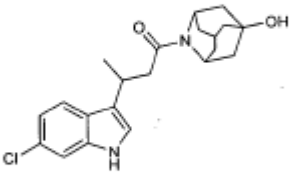
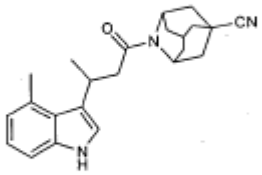
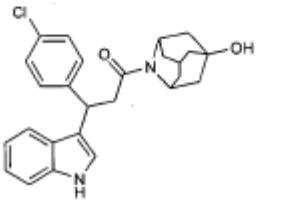
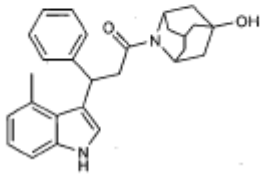


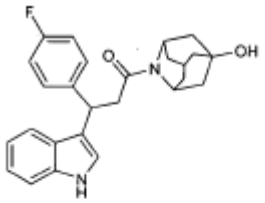
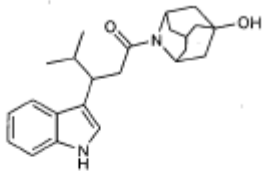
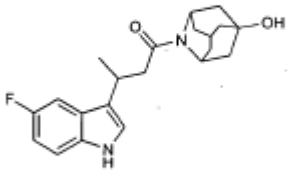
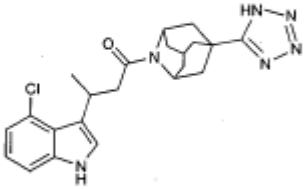
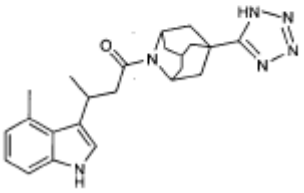
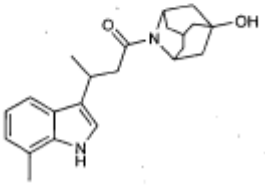
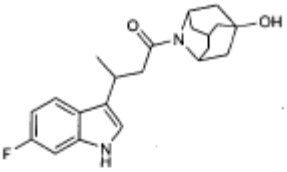
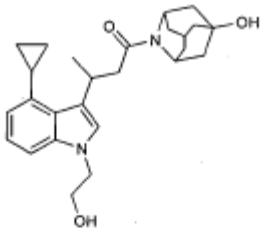
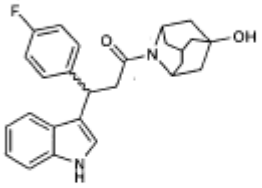
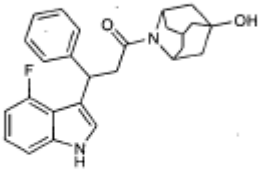
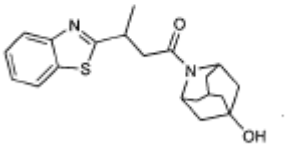
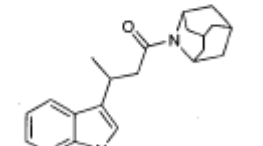















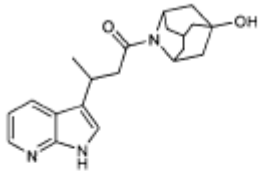
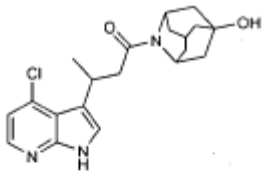
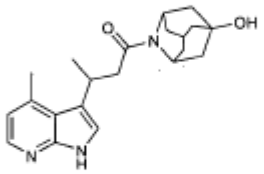
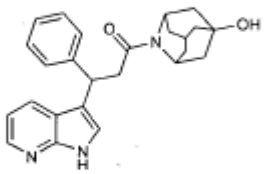
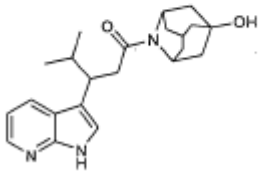
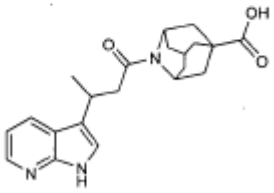
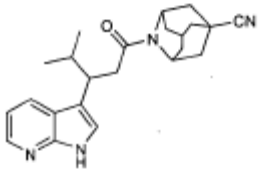
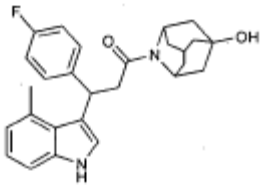
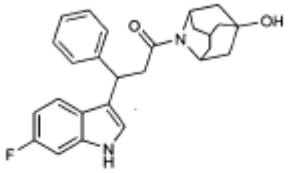
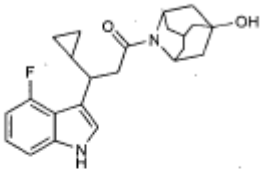
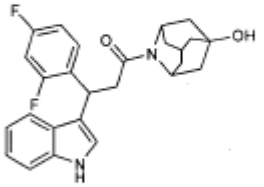
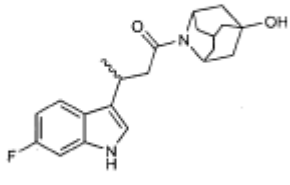
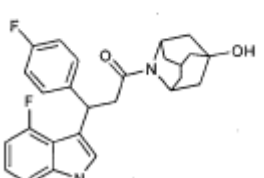
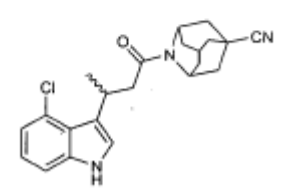













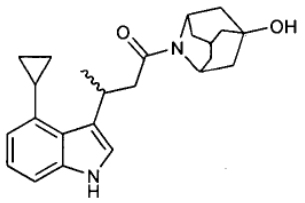
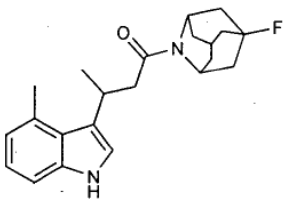
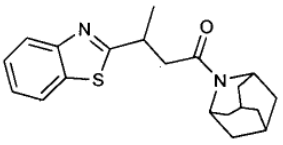
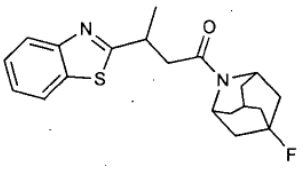
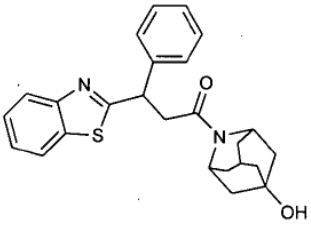
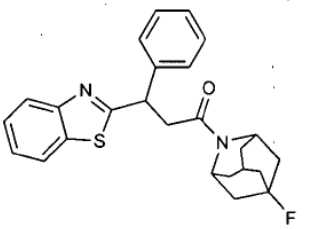
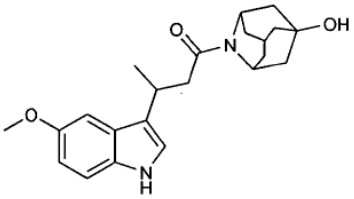
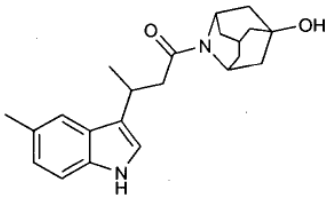
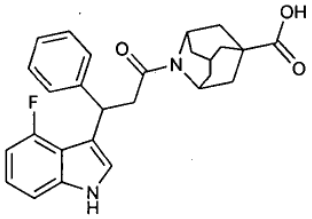
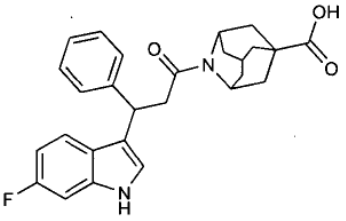
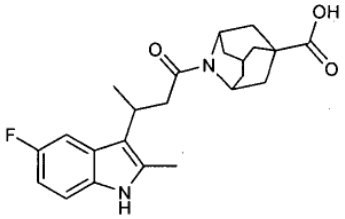
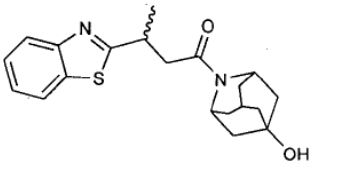












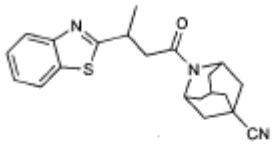
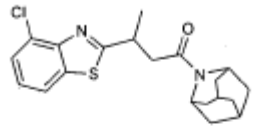
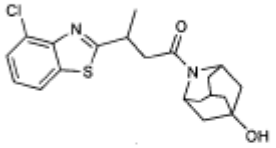
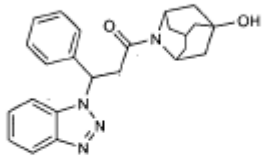
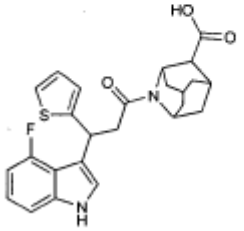
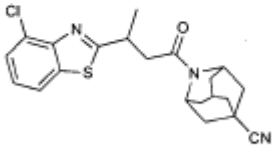
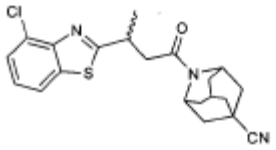
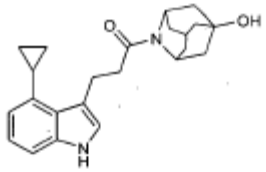
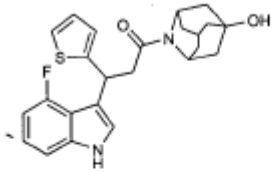
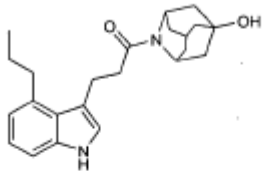
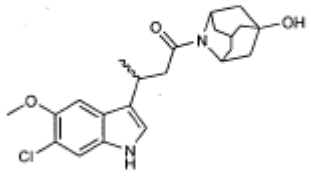
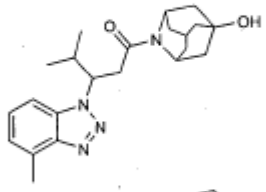
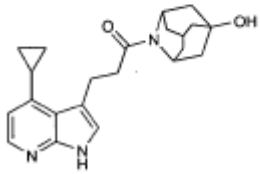
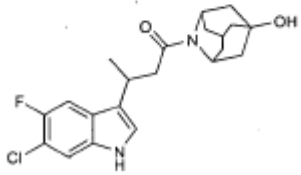


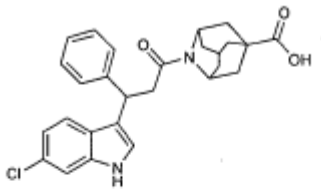
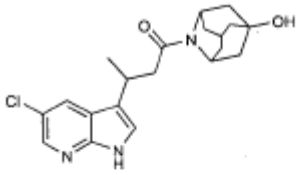
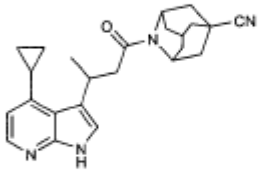
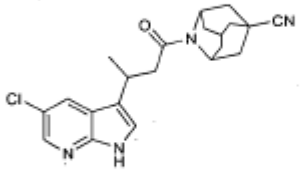
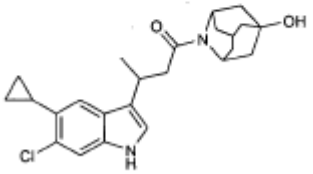
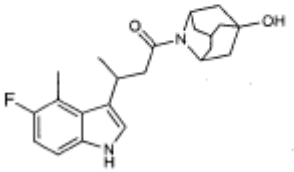
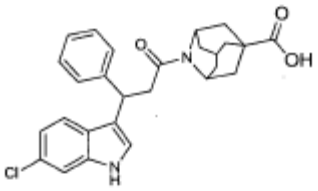
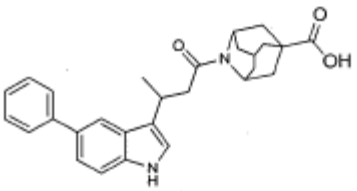
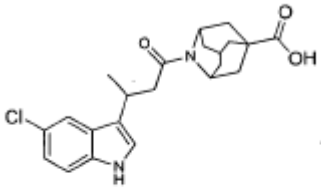
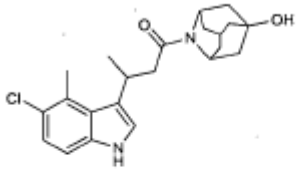
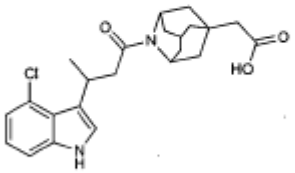
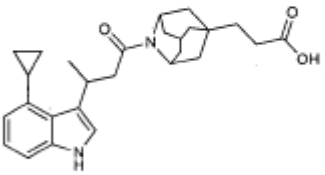
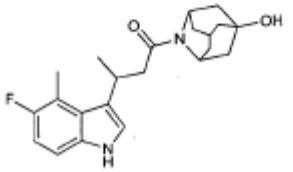
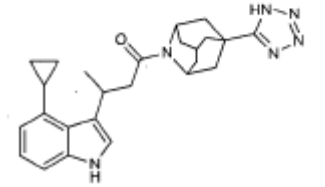














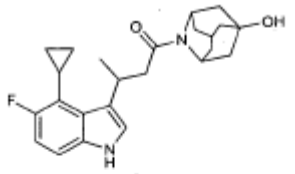
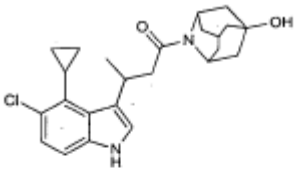
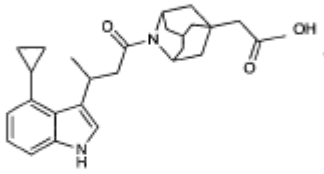
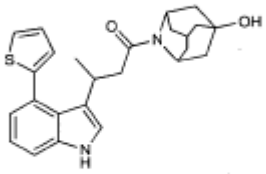
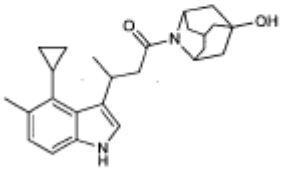
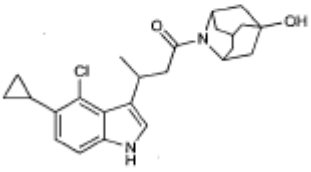
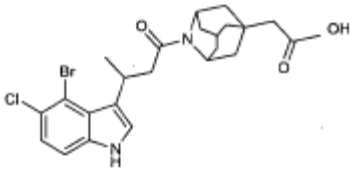
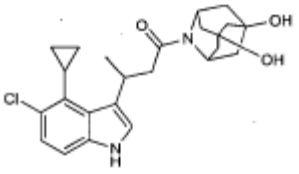
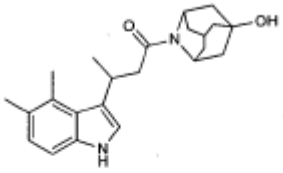
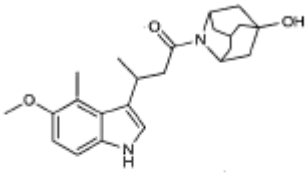
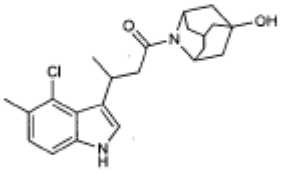
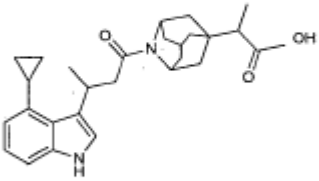
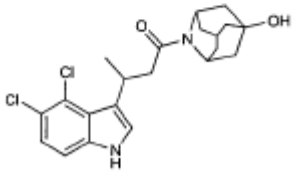
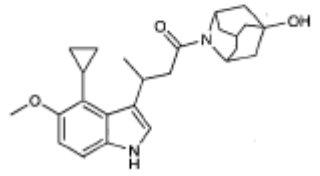















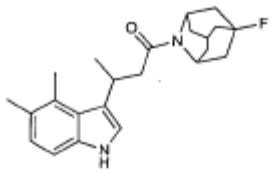
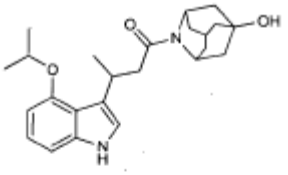
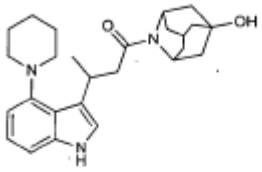
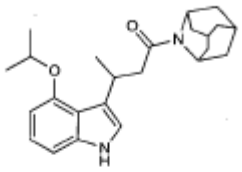
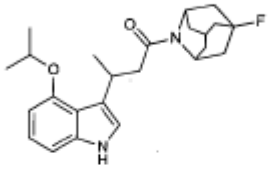
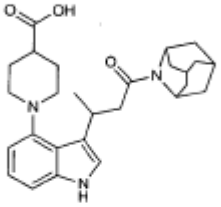
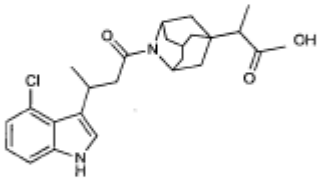
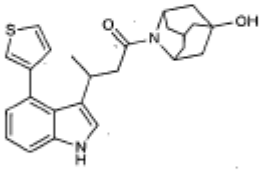
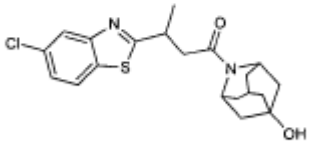
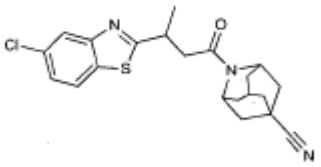
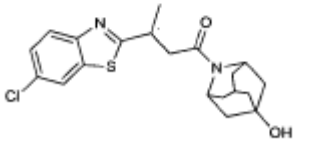
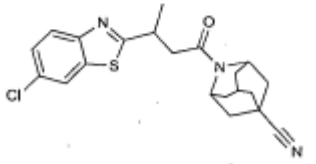
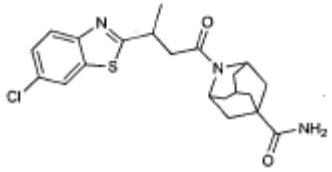
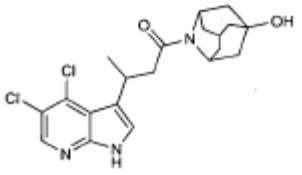














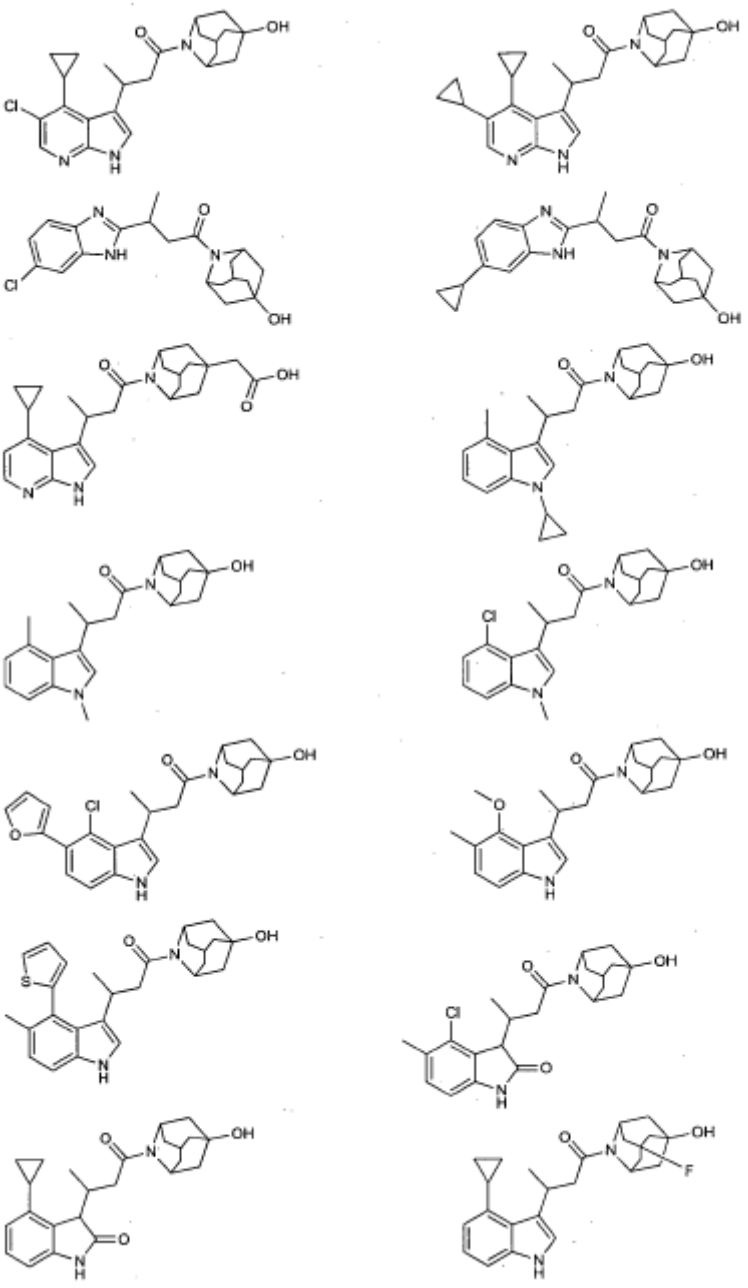















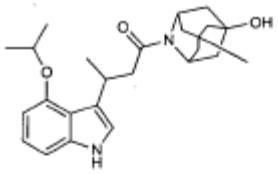
25

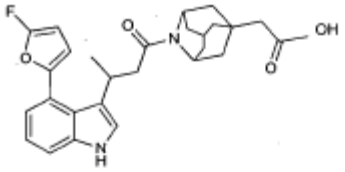















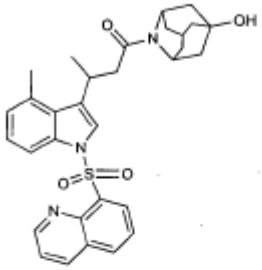















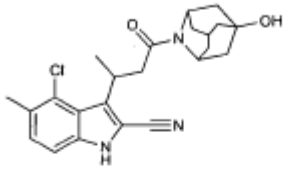















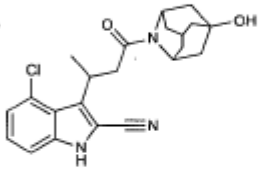


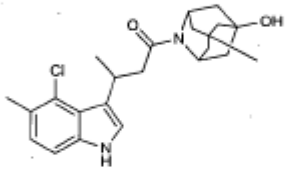


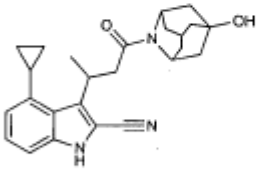


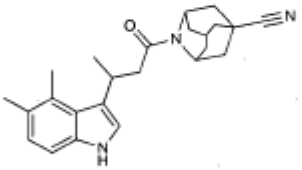


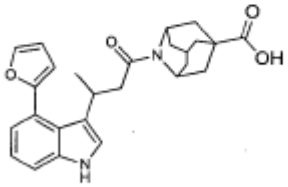


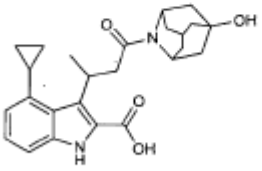


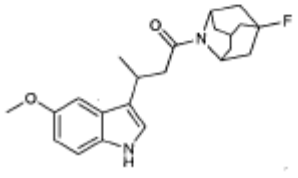


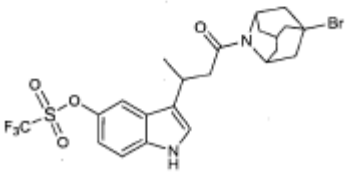


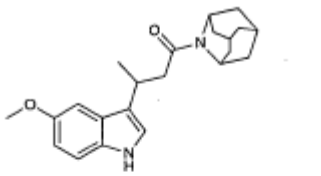
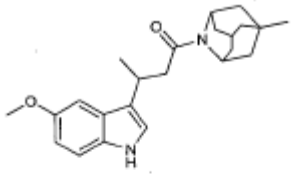
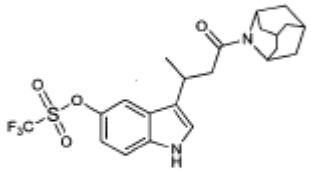
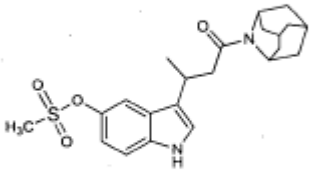
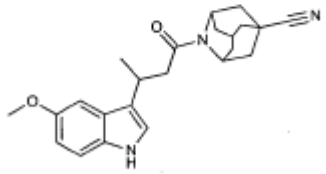
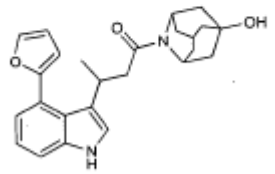
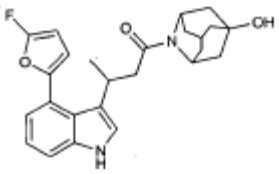
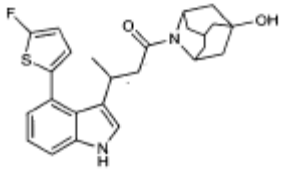
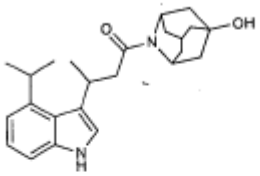
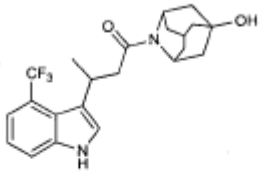
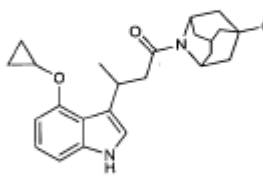
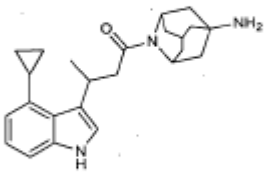
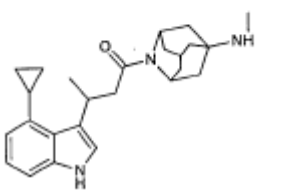
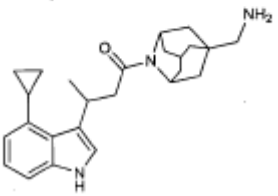


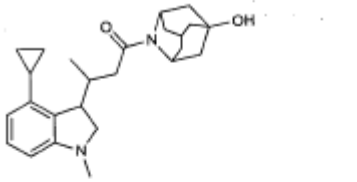
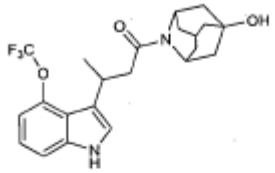
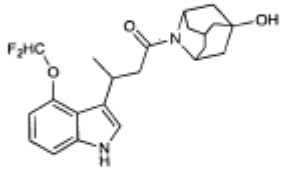
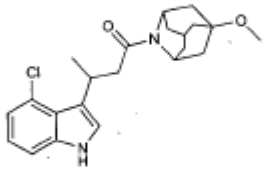
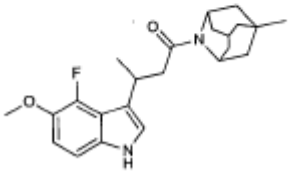
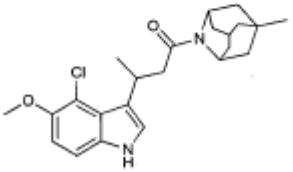
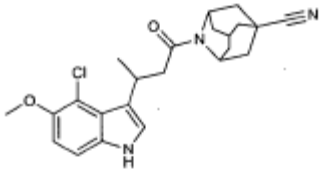
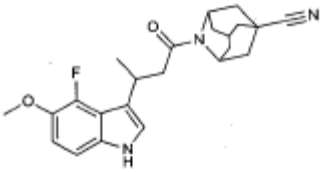
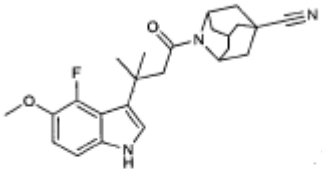
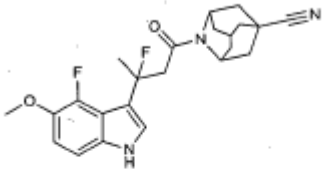
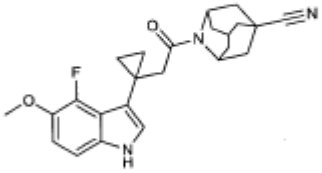
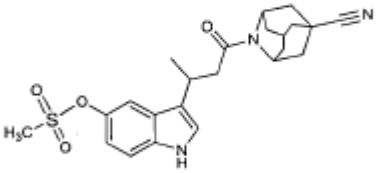
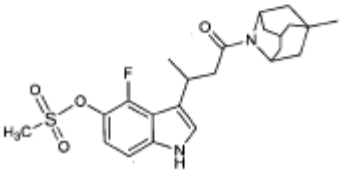
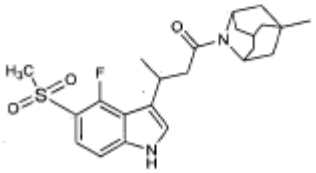




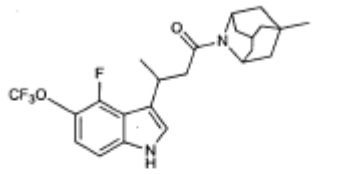


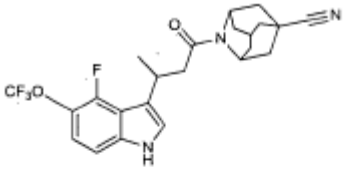


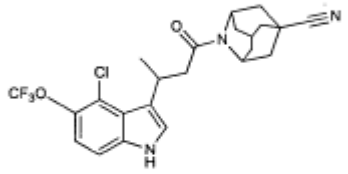















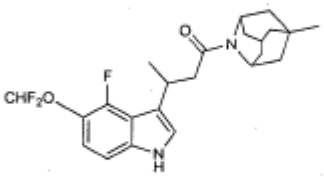















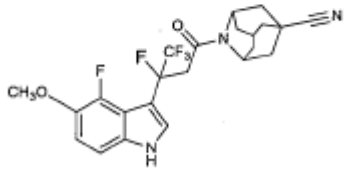
25

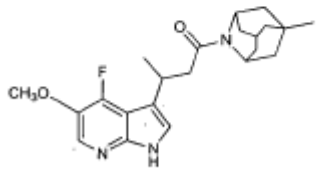


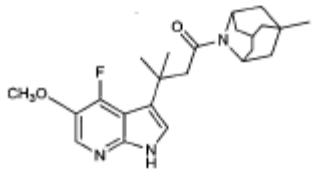


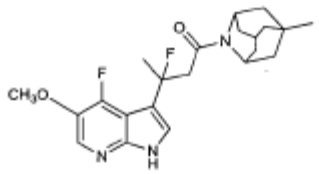


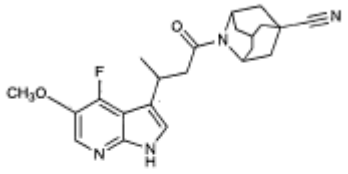


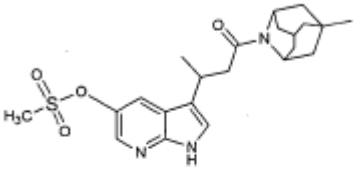


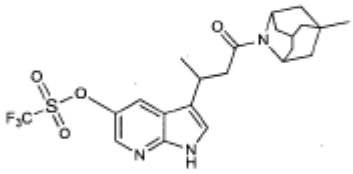


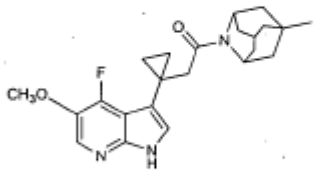


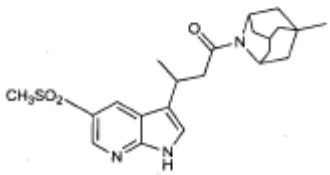


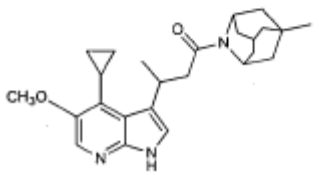


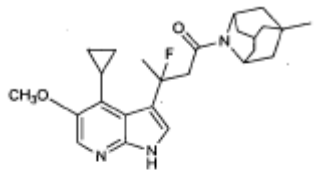
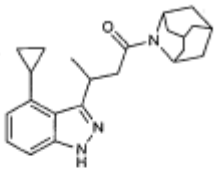
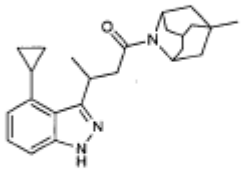
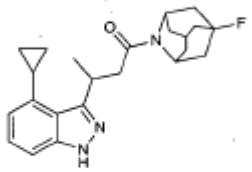
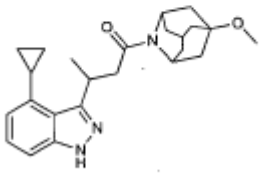
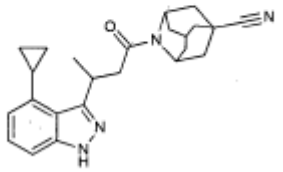
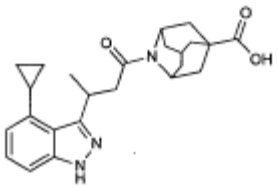
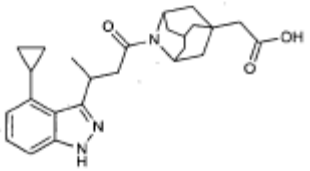
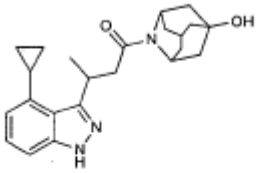
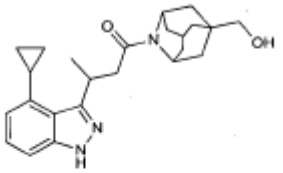
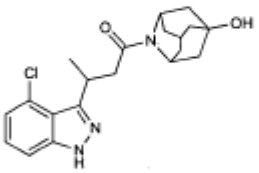
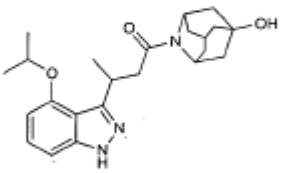
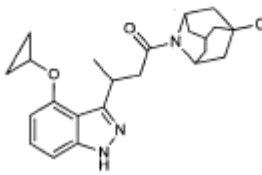
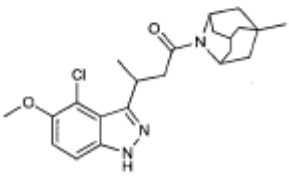


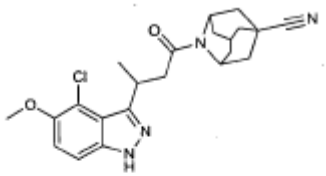
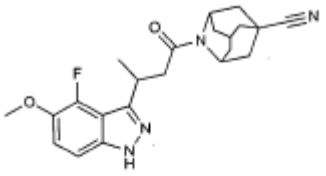
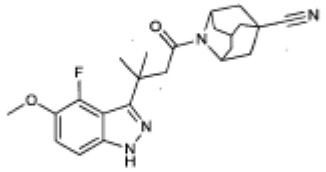
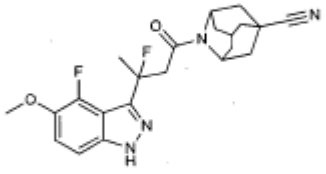
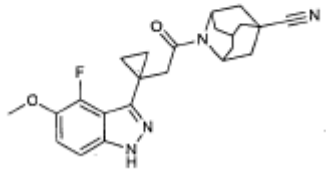
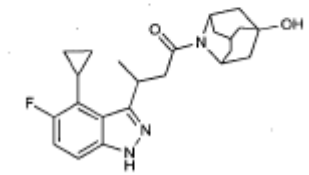
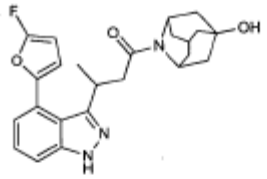
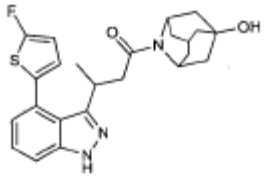
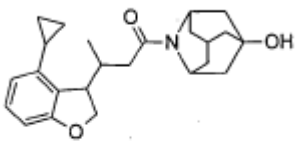
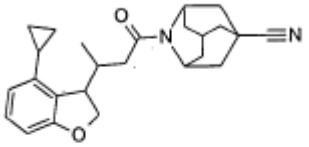
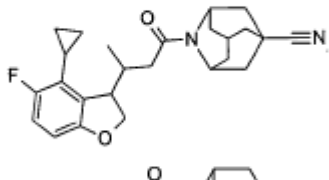
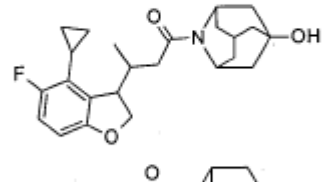
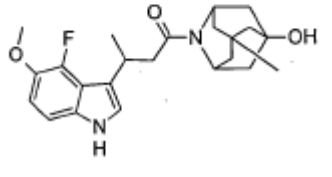
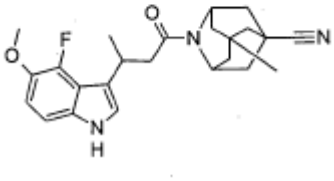


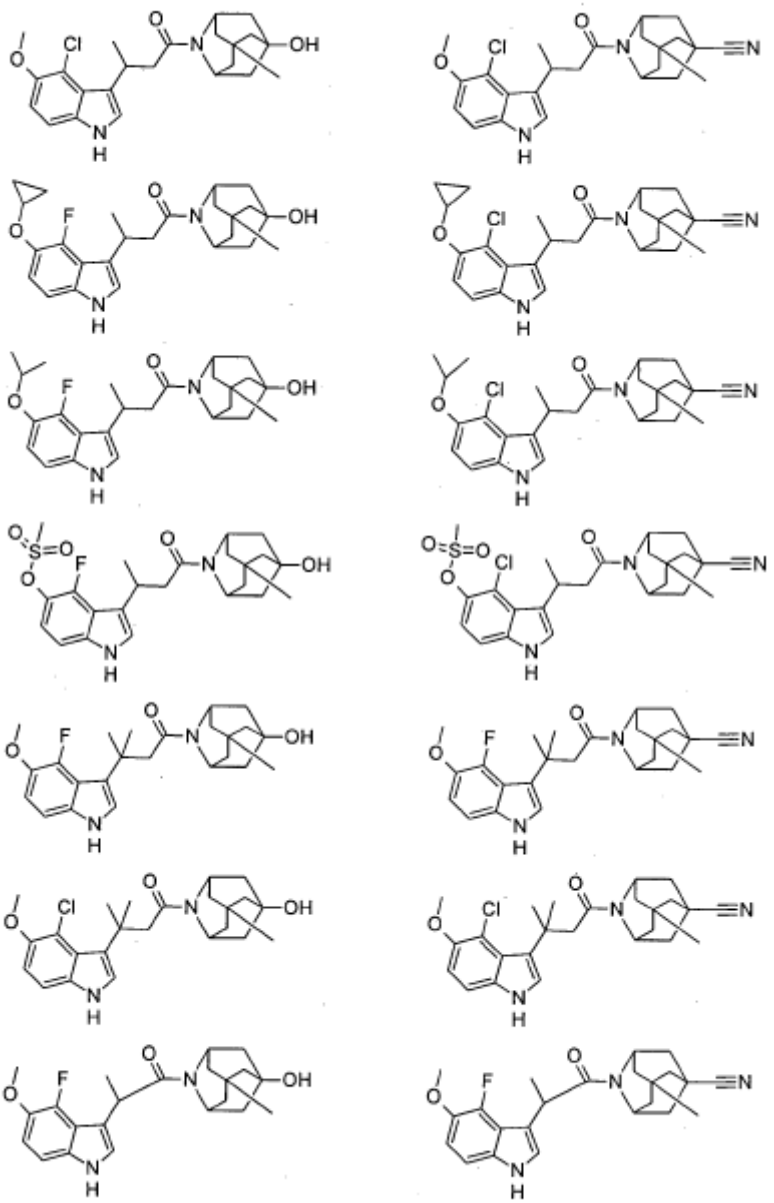


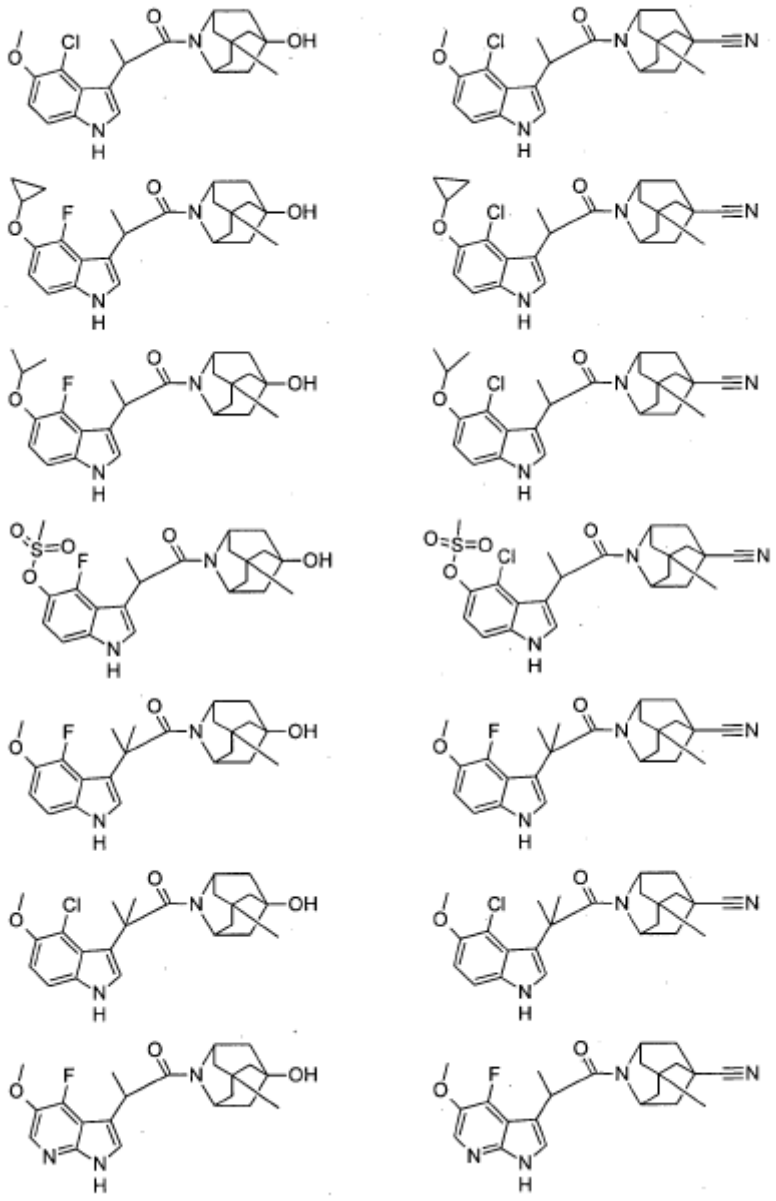


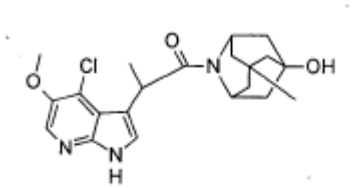
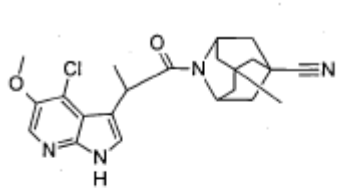
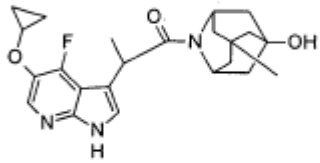
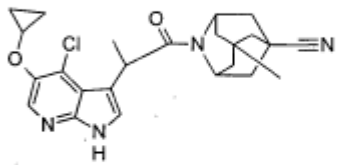
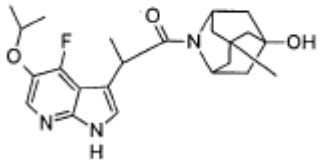
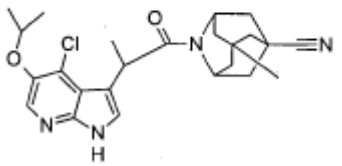
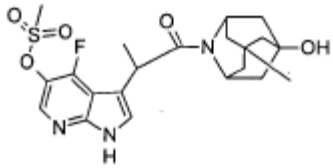
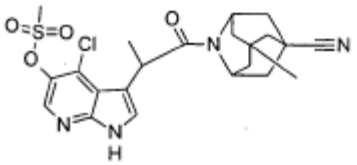
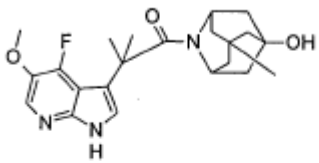
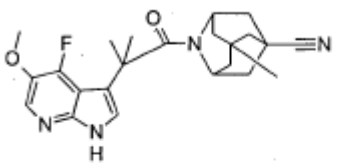
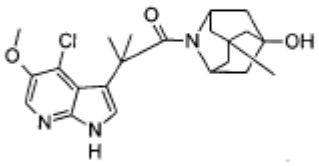
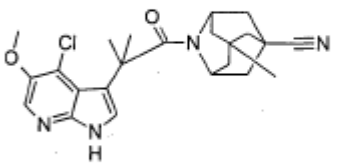
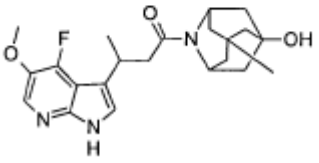
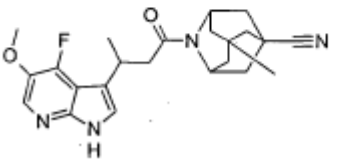


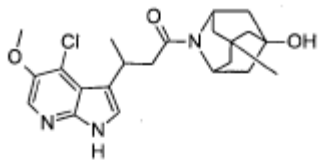
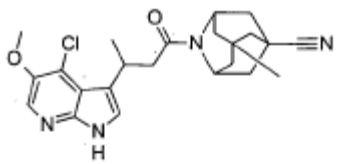
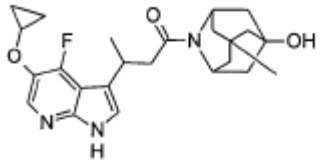
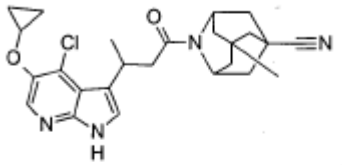
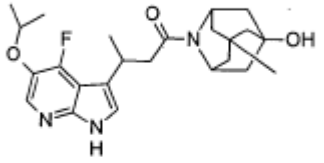
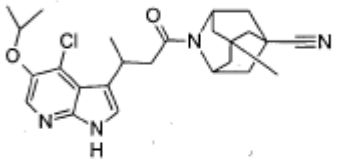
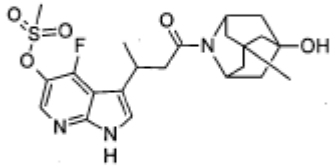
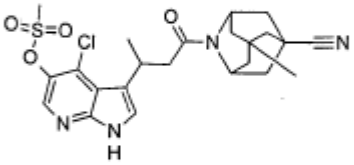
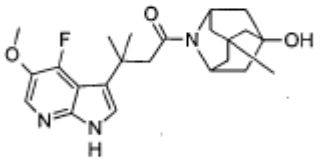
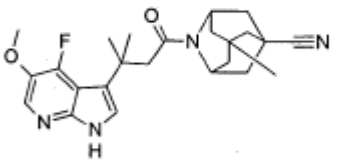
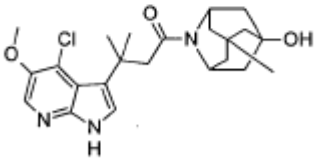
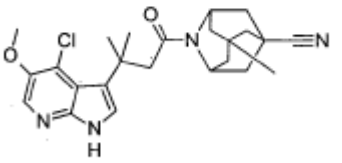
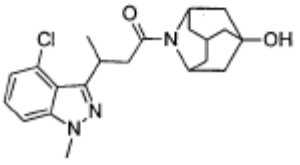
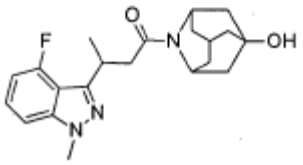















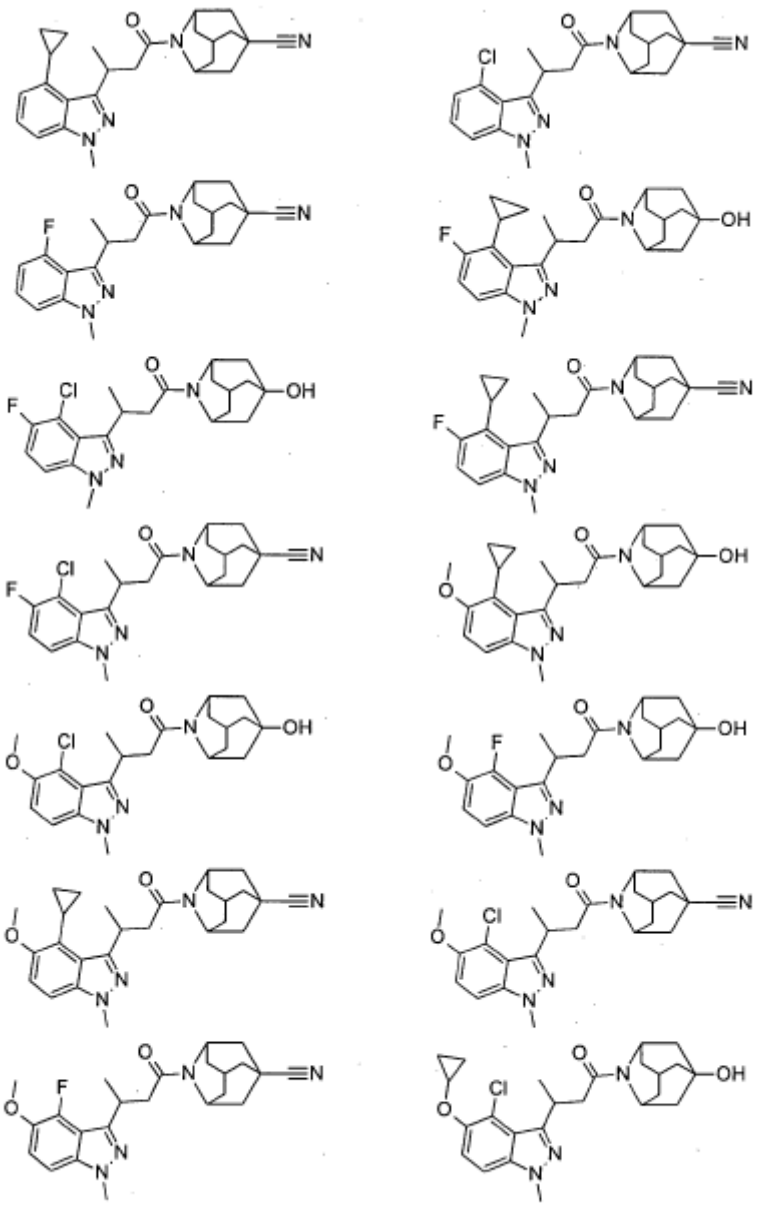















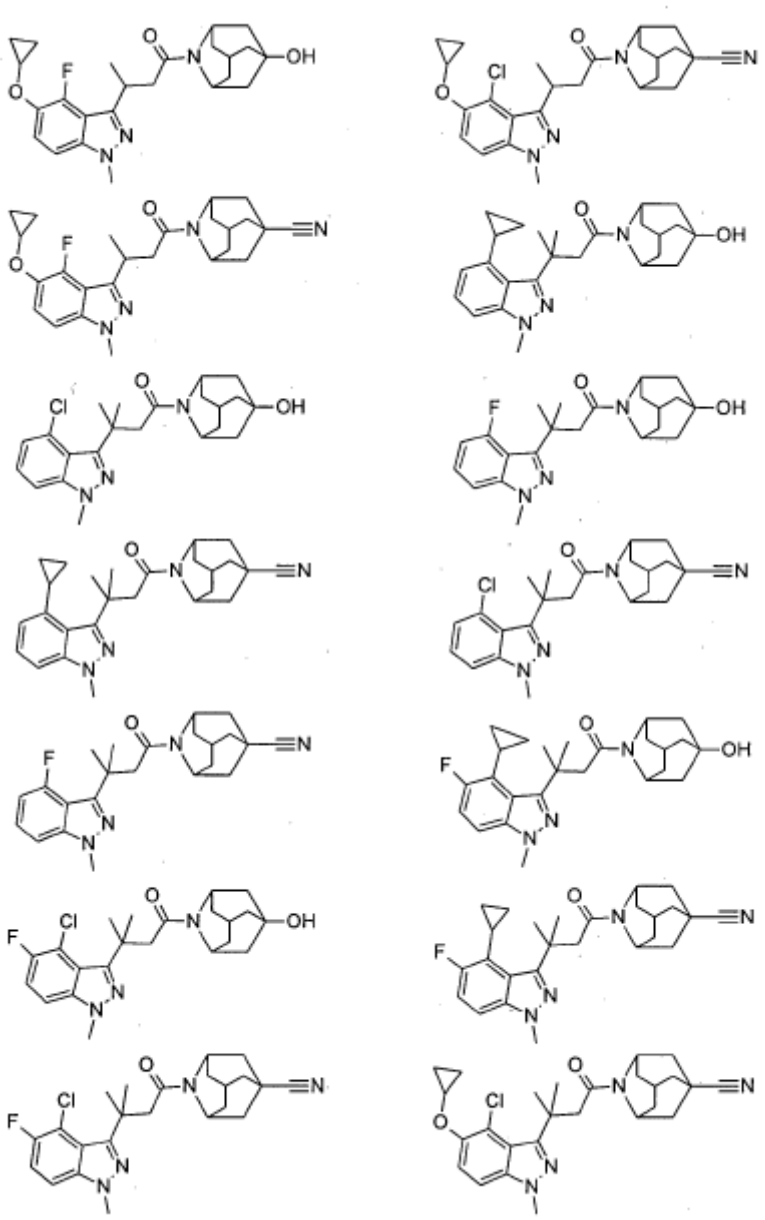


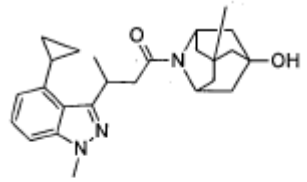
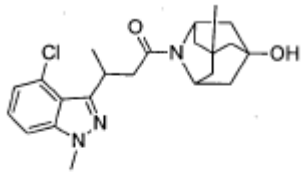
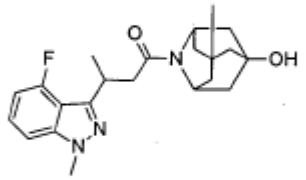
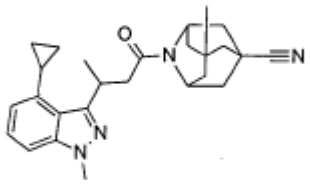
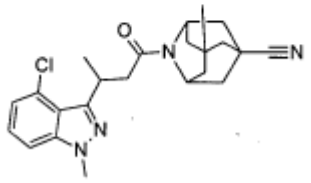
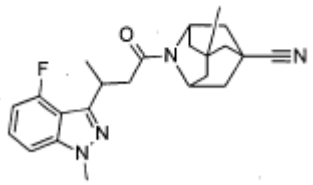
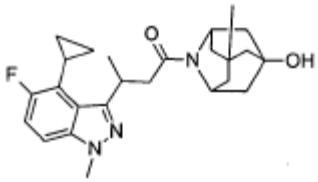
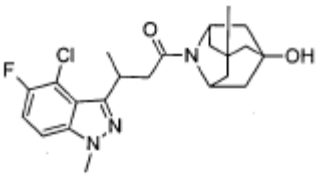
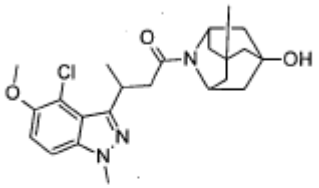
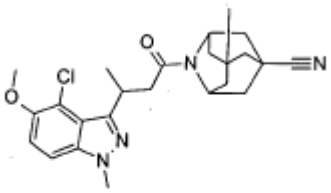
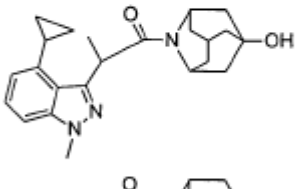
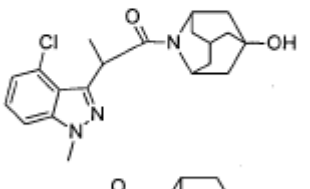
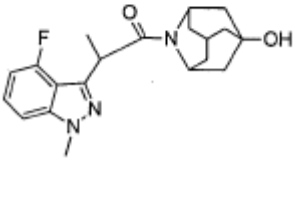
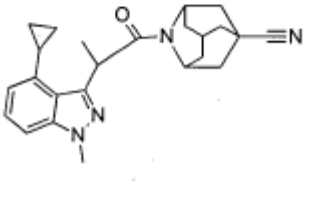


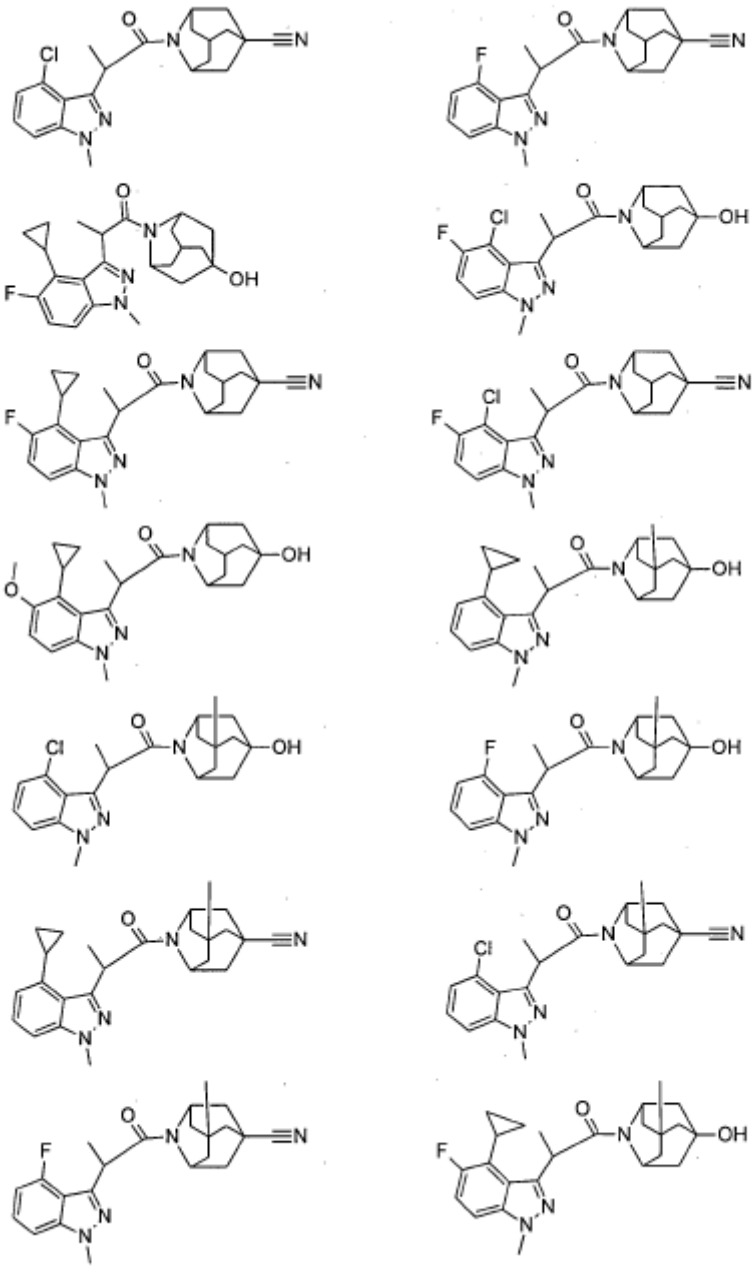















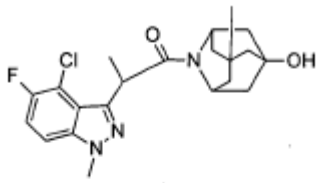
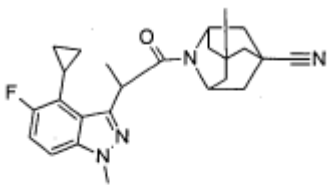
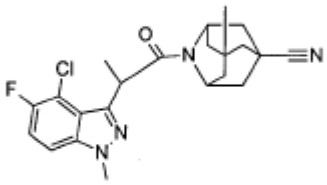
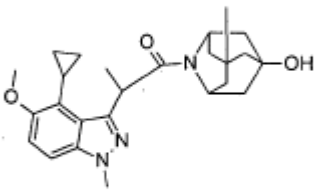
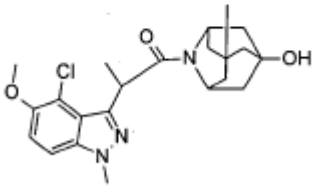
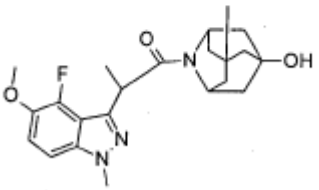
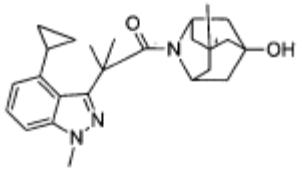
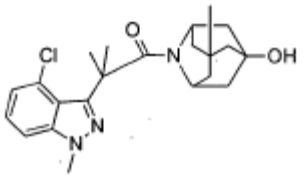
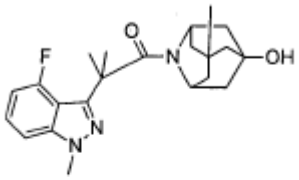
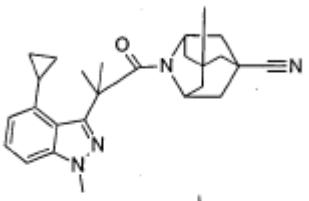
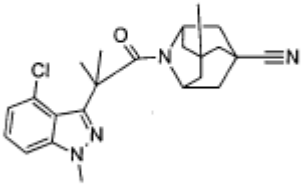
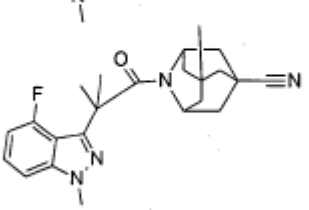
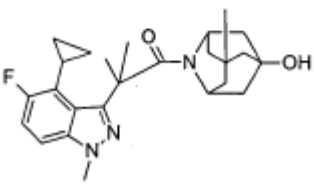
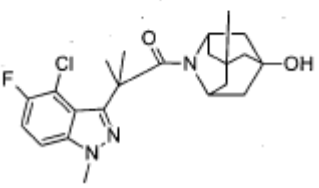















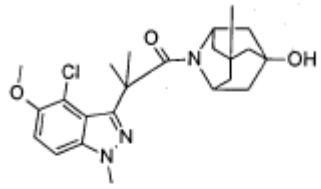
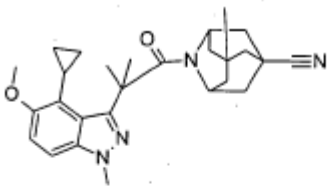
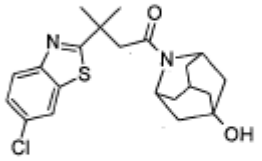
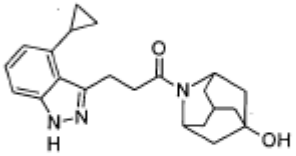
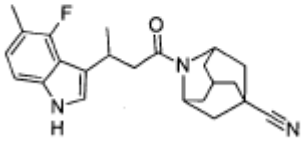
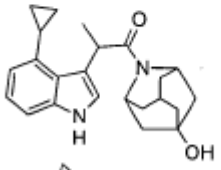
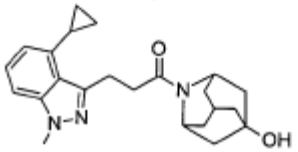
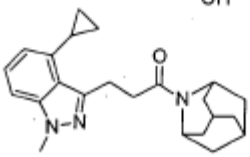
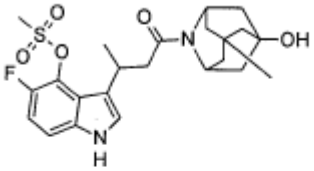
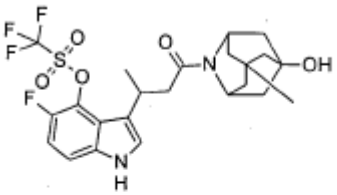
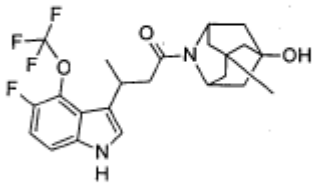
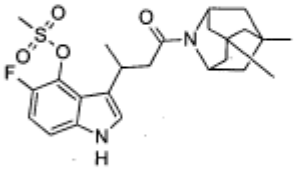
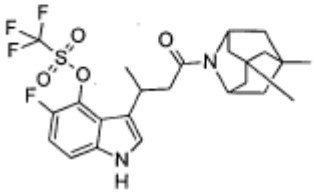
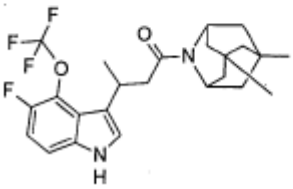


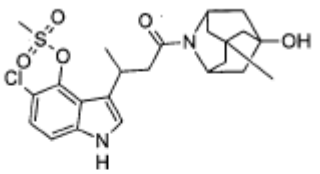
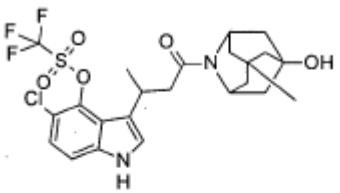
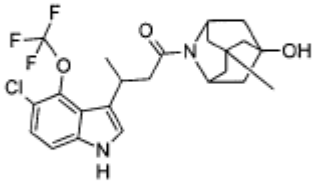
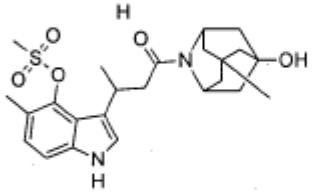
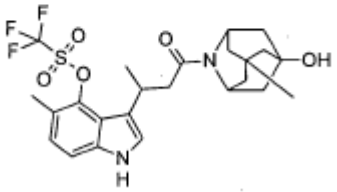
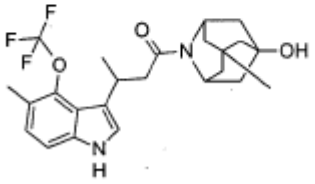
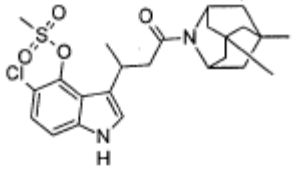
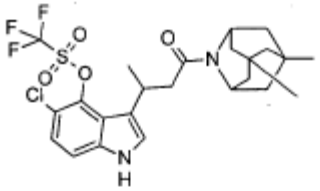
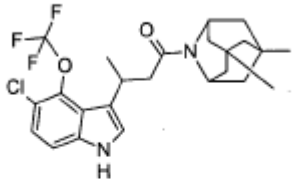
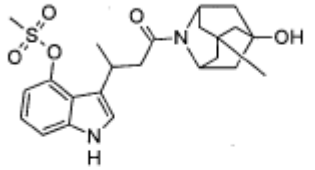
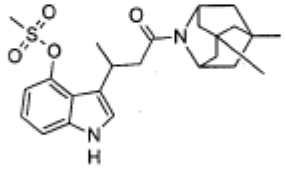
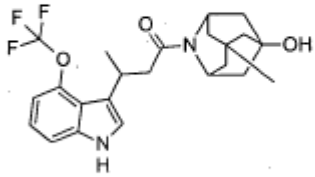
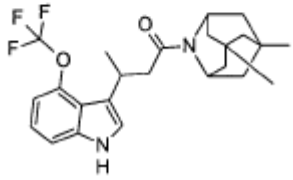
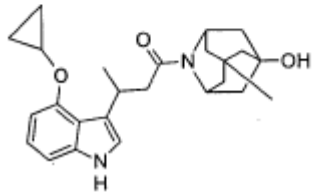


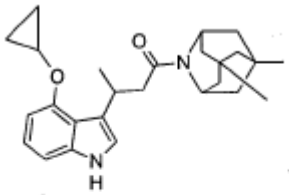















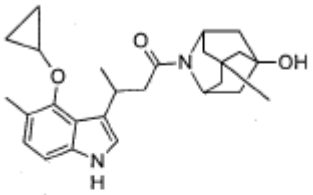


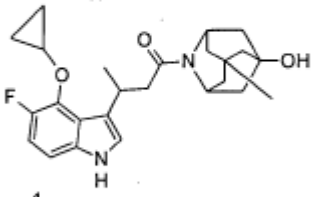















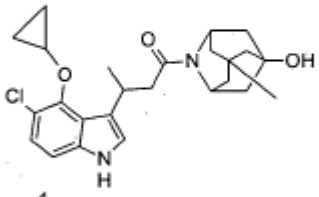















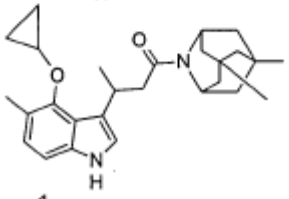















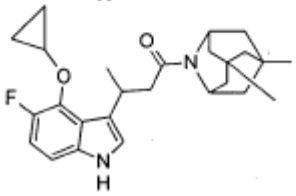


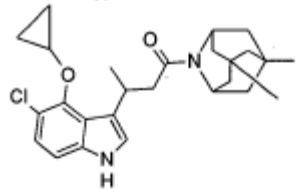


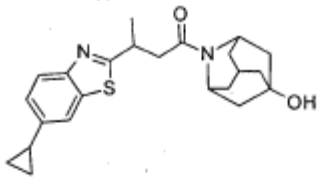


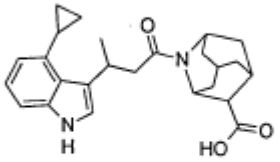


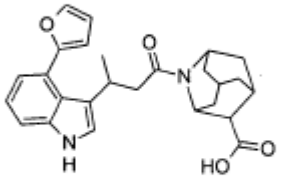


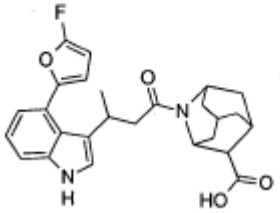


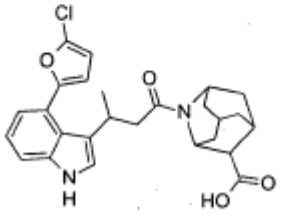


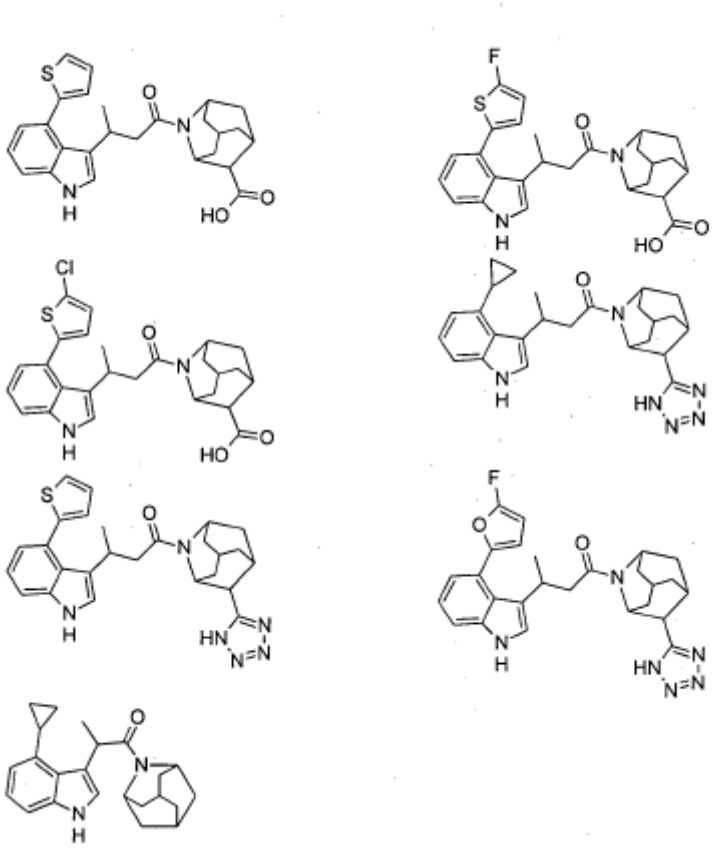












o una sal, isómero y profármaco de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que incluye una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un método de prevención o tratamiento de una condición en un mamífero, el método que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

19. Un método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la condición se puede prevenir o tratar mediante la inhibición de la 11β-HSD1.

20. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición es seleccionada del grupo que consiste de Síndrome metabólico, diabetes tipo 2, diabetes como consecuencia de la obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperglucemia prandial, hiperinsulinemia, inapropiada baja secreción de insulina, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), producción de glucosa hepática incrementada, diabetes pediátrica, dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterol HDL disminuido, valores LDL/HDL alterados, otros trastornos de metabolismo lípidico, obesidad, obesidad visceral, hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, hipertrofia cardiaca, isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto, infarto al miocardio, arritmia, flujo sanguíneo disminuido, pérdida de tejido

muscular, adelgazamiento muscular, catabolismo muscular y osteoporosis.

21. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la condición se selecciona del grupo que consiste de Síndrome metabólico, diabetes, complicaciones tardías diabéticas, hiperglucemia, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis y sus secuelas, miopatía, adelgazamiento de músculo, osteoporosis, glaucoma y desregulación de la presión intraocular, trastornos del metabolismo lipídico, sindrome de ovarios poliquístico, retinopatía, nefropatía, neuropatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Cushing, sindrome de Cushing, enfermedades virales, y enfermedades inflamatorias.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la condición es diabetes.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la condición es diabetes tipo 2.

24. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el compuesto es adminiostrado en combinación con un adyuvante.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el adyuvante es seleccionado del grupo que consiste de inhibidores dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes de insulina; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de alfa-glucosidasa; (f) GLP-1, GLP-1 análogos, y GLP-1 receptor agonistas; y combinaciones de los mismos.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque los agentes sensibilizantes de la insulina son seleccionados del grupo que consiste de (i) PPAR-gamma-agonistas, (ii) PPAR-alfa-agonistas, (iii) PPAR-alfa/gamma-doble agonistas, (iv) biguanidas, y las combinaciones de los mismos.

27. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento.

28. Un uso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el medicamento es para el tratamiento de una condición que se puede prevenir o tratar mediante la inhibición de 11β-HSD1.

29. Un uso de conformidad con la reivindicación

28, caracterizado porque la condición es seleccionada del grupo que consiste de sindrome Metabólico, diabetes tipo 2, la diabetes como una consecuencia de la obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperglucemia prandial, hiperinsulinemia, inapropiada baja secreción de insulina, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), aumento de la producción de glucosa hepática, diabetes pediátrica, dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, disminución de colesterol HDL, valores LDL / HDL alterados, otros trastornos del metabolismo lipídico, obesidad, obesidad visceral, hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria , hipertrofia cardiaca, infarto, isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestional, infarto, infarto de miocardio, arritmia, disminución del flujo sanguíneo, miopatía, pérdida de tejido muscular, adelgazamiento muscular, el catabolismo muscular y osteoporosis.

30. Un uso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la condición se selecciona de

entre el grupo que consiste en el síndrome metabólico, diabetes, complicaciones tardías de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis , aterosclerosis y sus secuelas, miopatía, adelgazamiento muscular, osteoporosis, glaucoma y la desregulación de la de la presión intraocular, trastornos del metabolismo lipídico, síndrome de ovarios poliquístico, retinopatía, nefropatía, neuropatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, enfermedades virales, y enfermedades inflamatorias.

31. Un uso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la condición es la diabetes.

32. Un uso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la condición es la diabetes de tipo II.

33. Un uso de conformidad con la reivindicación 27 ó 28, caracterizada porque el medicamento contiene un adyuvante.

34. Un uso de conformidad con la reivindicación

33, caracterizada porque el adyuvante se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV); (b) agentes sensibilizantes a la insulina; (c) insulina y miméticos de insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de alfa -glucosidasa.; (f) GLP-1, GLP-1 análogos, y GLP-1 y receptores agonistas; y las combinaciones de los mismos.

35. Un uso de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque los agentes sensibilizantes de la insulina se seleccionan del grupo que consiste de (i) de PPAR-gamma-agonistas, (ii) PPAR-alfa-agonistas, (iii) PPAR-alfa/gamma-doble agonistas, (iv) biguanidas, y las combinaciones de los mismos.

36. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, sustancialmente como se describe anteriormente con referencia a cualquiera de los ejemplos.

RESUMEN

La presente invención se relaciona a ciertos derivados de amida que tienen la capacidad para inhibir 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1) y las cuales son por lo tanto útiles en el tratamiento de ciertos trastornos que pueden prevenirse o tratarse por medio de la inhibición de esta enzima. Además, la invención se relaciona a compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos. Se espera que los compuestos de la invención encontrará aplicación en el tratamiento de condiciones tales como diabetes mellitus tipo 2 no dependiente a la insulina (NIDDM), resistencia a la insulina, obesidad, glucosa en ayuno disminuida, tolerancia a la glucosa disminuida, trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión y así como otras enfermedades y condiciones.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural ☐ Persona Jurídica

CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.

Nombre o denominación /Razón Social completa (En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Tipo de empresa ☐Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana X Otra

Documento de identificación: ☐C.C. ☐C.E. ☐NIT ☐Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
India	No.49, Shilpa Vidya First Main Road, J P Nagar 3rd Phase Bangalore 560078, India	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número telefónico
tobos@tobos.com.co	571 8123335	571 8123335

2. Datos del apoderado

TOBOS MATEUS, ANDREA	52.223.325	148648
Apellidos y Nombre	**Documento de Identificación**	**T.P. (sólo abogados profesionales)**

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Titular	
COLOMBIANA	Carrera 7C No. 138-19 Oficina 901 Bogotá, D.C. Colombia	
Dirección Electrónica	Número de Fax	Número telefónico
andrea.tobos@tobos.com.co	8 123335	8 123335

X **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico: andrea.tobos@tobos.com.co**

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a la persona que se identifica en el punto 2 como apoderado para las actuaciones que se relacionan a continuación:

3. Actuaciones en cuestión

Este poder concierne:

X Todas las solicitudes de signos distintivos y de nuevas creaciones; y registros o patentes actuales y futuros del otorgante; inscripción de fusiones, conversiones o divisiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso,

embargos, renovaciones y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones y acciones de cancelación relacionadas con trámites de propiedad industrial, a cuyo efecto la faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra (mi) propiedad industrial; asimismo, se concede a la mencionada mandataria poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, sustituir el presente poder y revocar dichas sustituciones.

[X] Confiero expresamente al apoderado todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- [X] Desistir de la(s) solicitud(es) y de las demás actuaciones
- [X] Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones

☐El apoderado no está facultado para actuar como representante en los siguientes asuntos:

Nota: Si el espacio no es suficiente, por favor relacione las actuaciones siguiendo las instrucciones antes dadas en la hoja anexa.

5. Firma	
FIRMA DEL PODERDANTE	**FIRMA DEL APODERADO**
Suri Venkatachalam	**ANDREA TOBOS MATEUS**
DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN	**T.P. 148648** **C.C. 52.223.325**
18 th FEBRUARY **2013**	
FECHA DE FIRMA	

Instrucciones:
Firmar en el punto 5 sobre la línea de "firma del poderdante" y en la versión en inglés en el punto 5 sobre la línea de "signature of the grantor"
No requiere ningún tipo de legalización o presentación personal.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2013 (01.08.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/111150 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IN2012/000842

(22) International Filing Date:
21 December 2012 (21.12.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
4526/CHE/2011 22 December 2011 (22.12.2011) IN

(71) Applicant: **CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.** [IN/IN]; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore 560078 (IN).

(72) Inventors: **RAO, Jagannath Madanahalli Ranganath**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **VENKATESHAM, Uppala**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, India 560078 (IN). **DOPPALAPUDI, Sivanageswara Rao**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **KENCHEGOWDA, Bommegowda Yadaganahalli**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **FERNAND, George**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA, 560078 (IN). **GEORGE, Jenson**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **MADHAVAN, G R**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **NAIDU, Gorle Paidapu**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **KADAMBARI, V. S. Naga Rajesh**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **JAGANNATH, S**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **MANIVANNAN, R**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA, 560078 (IN). **KUMAR, T Senthil**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN). **KUMAR, B Siva Senthil**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA, 560078 (IN). **MALLIKARJUNA, Rayi**; No.49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore, INDIA 560078 (IN).

(74) Agent: **KEWALRAMANI, Nishant**; Brain League IP Services Pvt. Limited, #40,1st Floor, JC Industrial Estate, Kanakapura Road, Bangalore 560062 (IN).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,

[Continued on next page]

(54) Title: DERIVATIVES OF AZA ADAMANTANE AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to certain amide derivatives that have the ability to inhibit 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD-1) and which are therefore useful in the treatment of certain disorders that can be prevented or treated by inhibition of this enzyme. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders. It is expected that the compounds of the invention will find application in the treatment of conditions such as non-insulin dependent type 2 diabetes mellitus (NIDDM), insulin resistance, obesity, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, lipid disorders such as dyslipidemia, hypertension and as well as other diseases and conditions.

WO 2013/111150 A1

UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

DERIVATIVES OF AZA ADAMANTANES AND USES THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to aza adamantane derivatives that have the ability to inhibit 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD-1) and which are therefore useful in the treatment of certain disorders that can be prevented or treated by inhibition of this enzyme. In addition the invention relates to the compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses of these compounds in the treatment of certain disorders. It is expected that the compounds of the invention will find application in the treatment of conditions such as non-insulin dependent type 2 diabetes mellitus (NIDDM), insulin resistance, obesity, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, lipid disorders such as dyslipidemia, hypertension and as well as other diseases and conditions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Glucocorticoids are stress hormones with regulatory effects on carbohydrate, protein and lipid metabolism. Cortisol (or hydrocortisone in rodent) is the most important human glucocorticoid. 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenase or 11 beta-HSD1 (11β-HSD-1) is a member of the short chain dehydrogenase super-family of enzymes which converts functionally inert cortisone to active cortisol locally, in a pre-receptor manner. Given that the enzyme is abundantly expressed in metabolically important tissues, such as adipose, muscle, and liver, that become resistant to insulin action in Type 2 Diabetes, inhibition of 11β-HSD-1 offers the potential to restore the glucose lowering action of insulin in these tissues without impacting the central HPA. Another important 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenase, namely Type 2 11-beta-HSD (11β-HSD-2), which converts cortisol into cortisone, is a unidirectional dehydrogenase mainly located in kidney and protects minerallocorticoid receptors from illicit activation by glucocorticoids.

Multiple lines of evidence indicate that 11β-HSD-1-mediated intracellular cortisol production may have a pathogenic role in Obesity, Type 2 Diabetes and its co-morbidities.

In humans, treatment with non-specific inhibitor carbenoxolone improves insulin sensitivity in lean healthy volunteers and people with type2 diabetes (Walker B R et al (1995)). Likewise, 11β-HSD-1 activity was decreased in liver and increased in the adipose tissue of obese individuals. Similarly 11β-HSD-1 mRNA was found to be increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients (Desbriere R et al (2006)) and was positively related to BMI and central obesity in Pima Indians, Caucasians and Chinese youth (Lindsay RS et al (2003), Lee ZS et al (1999)). Adipose tissue 11β-HSD-1 and

Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase gene expressions have also been shown to increase in patients with type 2 diabetes mellitus (Uçkaya G et al (2008)). In human skeletal muscle 11β-HSD-1 expression was found to be positively associated with insulin resistance (Whorwood CB et al (2002)). Increased 11β-HSD-1 expression was also seen in diabetic myotubes (Abdallah BM et al (2005)).

Various studies have been conducted in rodent models to substantiate the role of 11β-HSD-1 in diabetes and obesity. For example, over-expression of 11β-HSD-1 specifically in adipose tissue causes development of metabolic syndrome (glucose intolerance, obesity, dyslipidemia and hypertension) in mice (Masuzaki H et al (2001)). Conversely, when 11β-HSD-1 gene was knocked out, the resulting mice showed resistance to diet induced obesity and improvement of the accompanying dysregulation of glucose and lipid metabolism (Kotelevtsev Y et al (1997), Morton NM et al (2001), Morton NM et al (2004)). In addition, treatment of diabetic mouse models with specific inhibitors of 11β-HSD-1 caused a decrease in glucose output from the liver and overall increase in insulin sensitivity (Alberts P et al (2003)).

The results of the preclinical and early clinical studies suggest that the treatment with a selective and potent inhibitor of 11β-HSD-1 will be an efficacious therapy for type 2 diabetes, obesity and metabolic syndrome.

The role of 11β-HSD-1 as an important regulator of liver glucocorticoid level and thus of hepatic glucose production is well substantiated. Hepatic insulin sensitivity was improved in healthy human volunteers treated with the non-specific 11β-HSD-1 inhibitor carbenoxolone (Walker BR (1995)). Many in vitro and in vivo (animal model) studies showed that the mRNA levels and activities of two key enzymes (PEPCK and G6PC) in gluconeogenesis and glycogenolysis were reduced by reducing 11β-HSD-1 activity. Data from these models also confirm that inhibition of 11β-HSD-1 will not cause hypoglycemia, as predicted since the basal levels of PEPCK and G6Pase are regulated independently of glucocorticoids (Kotelevtsev Y (1997)).

In the pancreas cortisol is shown to inhibit glucose induced insulin secretion as well as increase stress induced beta cell apoptosis. Inhibition of 11β-HSD-1 by carbenoxolone in isolated murine pancreatic beta-cells improves glucose-stimulated insulin secretion (Davani B et al (2000)). Recently, it was shown that 11β-HSD-1 within alpha cells regulates glucagon secretion and in addition may act in a paracrine manner to limit insulin secretion from beta cells (Swali A et al (2008)). Levels of 11β-HSD-1 in islets from ob/ob mice were shown to be

positively regulated by glucocorticoids and were lowered by a selective 11β-HSD-1 inhibitor and a glucocorticoid receptor antagonist. Increased levels of 11β-HSD-1 were associated with impaired GSIS (Ortsäter H et al (2005)). In Zuker diabetic rats, troglitazone treatment improved metabolic abnormalities with a 40% decline in expression of 11β-HSD-1 in the islets (Duplomb L et al (2004)). Cortisol inhibition may lead to an increase in the insulin gene transcription and a normalization of first phase insulin secretion (Shinozuka Y et al (2001)).

In human skeletal muscle 11β-HSD-1 expression is positively associated insulin resistance and increased expression of 11β-HSD-1 was also reported in type 2 diabetic myotubes (Abdallah BM et al (2005)). Recently the contribution of cortisol in muscle pathology is being considered for modulating its action. Very recently it has been demonstrated that targeted reduction or pharmacological inhibition of 11β-HSD-1 in primary human skeletal muscle prevents the effect of cortisone on glucose metabolism and palmitate oxidation (Salehzadeh F et al (2009)). Over activity of cortisol in muscle leads to muscle atrophy, fibre type switch and poor utilization of glucose due to insulin resistance. Cortisol might have a direct role in reducing muscle glucose uptake.

Obesity is an important factor in Metabolic syndrome as well as in the majority (>80%) of type 2 diabetics, and omental (visceral) fat appears to be of central importance. 11β-HSD-1 activity is increased in the both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese individual (Lindsay R S et al (2003)). Cortisol activity in adipose is known to increase the adipogenic program. Inhibition of 11β-HSD-1 activity in pre-adipocytes has been shown to decrease the rate of differentiation into adipocytes (Bader T et al (2002)). This is predicted to result in diminished expansion (possibly reduction) of the omental fat depot, i.e., reduced central obesity (Bujalska IJ et al (1997) and (2006)). Intra-adipose cortisol levels have been associated with adipose hypertrophy, independent of obesity (Michailidou Z et al (2006)).

Cortisol in coordination with adrenergic signalling is also known to increase lipolysis which leads to increase in plasma free fatty acid concentrations which, in turn, is the primary cause of many deleterious effects of obesity (TomLinson JW et al (2007)).

Adrenalectomy attenuates the effect of fasting to increase both food intake and hypothalamic neuropeptide Y expression. This supports the role of glucocorticoids in promoting food intake and suggests that inhibition of 11β-HSD-1 in the brain might increase satiety and therefore reduce food intake (Woods SC (1998)). Inhibition of 11β-HSD-1 by a small molecule inhibitor also decreased food intake and weight gain in diet induced obese mice (Wang SJY et al (2006)).

The effects discussed above therefore suggest that an effective 11β-HSD-1 inhibitor would have activity as an anti-obesity agent.

Cortisol in excess can also trigger triglyceride formation and VLDL secretion in liver, which can contribute to hyperlipidemia and associated dyslipidemia. It has been shown that 11β-HSD-1-/- transgenic mice have markedly lower plasma triglyceride levels and increased HDL cholesterol levels indicating a potential atheroprotective phenotype (Morton NM et al (2001)). In a diet-induced obese mouse model, a non-selective inhibitor of 11β-HSD-1 reduced plasma free fatty acid as well as triacylglycerol (Wang SJ et al (2006)). Over-expression of 11β-HSD-1 in liver increased liver triglyceride and serum free fatty acids with the up regulation of hepatic lipogenic genes (Paterson JM et al (2004). It has been illustrated that inhibition of 11β-HSD-1 improves triglyceridemia by reducing hepatic VLDL-TG secretion, with a shift in the pattern of TG-derived fatty acid uptake toward oxidative tissues, in which lipid accumulation is prevented by increased lipid oxidation (Berthiaume M et al (2007)).

Atherosclerotic mouse model (APOE -/-) which are susceptible to atheroma when fed high fat diet, are protected against development of atherosclerosis when treated with 11β-HSD-1 inhibitors (Hermanowski-Vostaka A et al, (2005)).

Inhibition of 11β-HSD-1 in mature adipocytes is expected to attenuate secretion of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)--an independent cardiovascular risk factor (Halleux CM et al (1999)). Furthermore, there is a clear correlation between glucocorticoid activity and cardiovascular risk factor suggesting that a reduction of the glucocorticoid effects would be beneficial (Walker BR et al (1998), Fraser R et al (1999)).

The association between hypertension and insulin resistance might be explained by increased activity of cortisol. Recent data show that the intensity of dermal vasoconstriction after topical application of glucocorticoids is increased in patients with essential hypertension (Walker BR et al (1998)). Glucocorticoid was shown to increase the expression of angiotensin receptor in vascular cell and thus potentiating the renin-angiotensin pathway (Ullian ME et al (1996)), (Sato A et al (1994)). Role of cortisol in NO signalling and hence vasoconstriction has been proved recently (Liu Y et al (2009)). These findings render 11β-HSD-1 a potential target for controlling hypertension and improving blood-flow in target tissues.

In the past decade, concern on glucocorticoid-induced osteoporosis has increased with the widespread use of exogenous glucocorticoids (GC). GC-induced osteoporosis is the most common and serious side-effect for patients receiving GC. Loss of bone mineral density (BMD) is greatest in the first few months of GC use. Mature bone-forming cells (osteoblasts) are considered to be the principal site of action of GC in the skeleton. The whole differentiation of mesenchymal stem cell toward the osteoblast lineage has been proven to be sensitive to GC as well as collagen synthesis (Kim CH et al (1999)). The effects of GC on this process are different according to the stage of differentiation of bone cell precursors. The presence of intact GC signalling is crucial for normal bone development and physiology, as opposed to the detrimental effect of high dose exposure (Pierotti S et al (2008), Cooper MS et al (2000)). Other data suggest a role of 11β-HSD-1 in providing sufficiently high levels of active glucocorticoid in osteoclasts, and thus in augmenting bone resorption (Cooper M S et al (2000)). The negative effect on bone nodule formation could be blocked by the non-specific inhibitor carbenoxolone suggesting an important role of 11β-HSD-1 in the glucocorticoid effect (Bellows C G et al (1998)).

Stress and glucocorticoids influence cognitive function (de Quervain DJ et al (1998)). The enzyme 11β-HSD-1controls the level of glucocorticoid action in the brain also known to contributes to neurotoxicity (Rajan V et al (1996)). It has been also suggested that inhibiting 11β-HSD-1 in the brain may result in reduced anxiety (Tronche F et al (1999)). Thus, taken together, the hypothesis is that inhibition of 11β-HSD-1in the human brain would prevent reactivation of cortisone into cortisol and protect against deleterious glucocorticoid-mediated effects on neuronal survival and other aspects of neuronal function, including cognitive impairment, depression, and increased appetite.

Recent data suggest that the levels of the glucocorticoid target receptors and the 11β-HSD-1 enzymes determine the susceptibility to glaucoma (Stokes, J. et al. (2000)). Ingestion of carbenoxolone, a non-specific inhibitor of 11β-HSD-1, was shown to reduce the intraocular pressure by 20% in normal subjects. There are evidences that 11β-HSD-1 isozyme may modulate steroid-regulated sodium transport across the NPE, thereby influencing intra ocular pressure (IOP). 11β-HSD-1 is suggested to have a role in aqueous production, rather than drainage, but it is presently unknown if this is by interfering with activation of the glucocorticoid or the mineralocorticoid receptor, or both (Rauz S et al (2001; 2003)).

The multitude of glucocorticoid action is exemplified in patients with prolonged increase in plasma glucocorticoids, so called "Cushing's syndrome". These patients have prolonged increase in plasma glucocorticoids and exhibit impaired glucose tolerance, type 2

diabetes, central obesity, and osteoporosis. These patients also have impaired wound healing and brittle skin. Administration of glucocorticoid receptor agonist (RU38486) in Cushing's syndrome patients reverses the features of metabolic syndrome (Neiman LK et al (1985)).

Glucocorticoids have been shown to increase risk of infection and delay healing of open wounds. Patients treated with glucocorticoids have 2-5-fold increased risk of complications when undergoing surgery. Glucocorticoids influence wound healing by interfering with production or action of cytokines and growth factors like IGF, TGF-beta, EGF, KGF and PDGF (Beer HD et al (2000)). TGF-beta reverses the glucocorticoid-induced wound-healing deficit in rats by PDGF regulation in macrophages (Pierce GF et al (1989)). It has also been shown that glucocorticoids decrease collagen synthesis in rat and mouse skin in vivo and in rat and human fibroblasts (Oishi Y et al, 2002).

Glucocorticoids have also been implicated in conditions as diverse aspolycystic Ovaries Syndrome, infertility, memory dydsfunction, sleep disorders, myopathy (Endocrinology. 2011 Jan; 152(1):93-102. Epub 2010 Nov 24.PMID: 21106871) and muscular dystrophy. As such the ability to target enzymes that have an impact on glucocorticoid levels is expected to provide promise for the treatment of these conditions.

Based on patent literature and company press releases, there are many compound tested for 11β-HSD-1 inhibition in the different stages of drug discovery pipeline.

Incyte Corporation's INCB13739 has proceeded furthest to phase IIb stage of clinical trial. The results of phase IIa trial for type 2 diabetes (28-days, placebo-controlled, two-step hyperinsulinemic clamp studies) showed that it was safe and well tolerated without any serious side effects and hypoglycemia.

Though this molecule significantly improved hepatic insulin sensitivity there was no appreciable improvement in plasma glucose levels. The molecule appeared to be having positive effects on risk factors for cardiovascular disease including reduction of LDL, total cholesterol and triglycerides as well as more modest increases in HDL. INCB13739 is currently being studied in a dose ranging phase IIb trials in T2D patients whose glucose levels are not controlled by metformin monotherapy.

In the pre-clinical stage, Incyte's lead inhibitor INCB13739 was tested in rhesus monkey and was shown to inhibit adipose 11β-HSD-1 (INCBO13739, a selective inhibitor of

11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11βHSD1) improves insulin sensitivity and lowers plasma cholesterol over 28 days in patients with type 2 diabetes mellitus.

The evidence therefore strongly suggests that compounds that are inhibitors of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase would be useful in the treatment of a number of clinical conditions associated with the expression of this enzyme. In addition it would be desirable if the inhibitors were selective inhibitors so as not to interfere with the functioning of closely related enzymes such as 11β-HSD-2 which is known to provide a protective effect in the body.

OBJECTS OF INVENTION

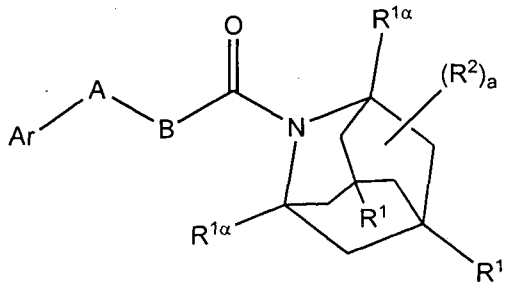
The principal object of the invention is to provide compounds that are inhibitors of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase. These compounds would be expected to be useful in the treatment of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase related conditions as discussed above.

A further object is to provide a pharmaceutical composition containing a compound that is an inhibitor of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A further object is to provide a method of prevention or treatment of a condition associated with 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase activity in a mammal.

STATEMENT OF INVENTION

The present invention provides compounds of Formula (I):



Formula (I)

wherein:

each R^1, $R^{1\alpha}$ and R^2 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, OCH_3, CH_2OH,CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl optionally substituted C_2-

C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12} heterocycloalkenyloxy, optionally substituted C_6-C_{18}aryloxy, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryloxy, optionally substituted C_1-C_{12}alkylamino, SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, and NR^3R^4;

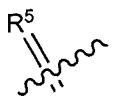
Ar is an optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl group or an optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl group;

A is selected from the group consisting of S, SO, SO_2, O, and $-CR^aR^b-$;

B is a group of the formula $-(CR^cR^d)_n-$;

wherein each R^a, R^b, R^c and R^d is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR4^3, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

or any two R^a, R^b, R^c and R^d on the same carbon atom when taken together may form a substituent of the formula:



wherein each R^3 and R^4 is independently selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

R^5 is selected from the group consisting of O, S, and NR^6;

R^6 is selected from the group consisting of H, OR^7, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12} heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

R^7 is selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

or any two or more R^a, R^b, R^c and R^d may join together to form a multiple bond between adjacent carbon atoms such as a double or triple bond, or a cyclic moiety connecting the carbon atoms to which they are attached;

n is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, and 4;

a is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10;

or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, or prodrug thereof.

As with any group of structurally related compounds which possess a particular utility, certain embodiments of variables of the compounds of the Formula (I), are particularly useful in their end use application.

In some embodiments A is S. In some embodiments A is SO. In some embodiments A is SO_2. In some embodiments A is O. In some embodiments A is CR^aR^b.

In some embodiments where A is CR^aR^b, R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, and OCF_3. In some embodiments R^a is H. In some embodiments R^b is H. In some embodiments R^a and R^b are different such that the carbon is a chiral carbon. In some embodiments one of R^a and R^b is H and the other is an optionally substituted alkyl.

In some embodiments R^b is H and R^a is optionally substituted alkyl. In some embodiments R^b is H and R^a is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl.

B is a group of the formula $-(CR^cR^d)_n-$. In some embodiments n is 0. In some embodiments n is 1. In some embodiments n is 2.

In some embodiments R^c and R^d are each independently selected from the group consisting of H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, and OCF_3. In some embodiments both R^c and R^d are H such that B is CH_2.

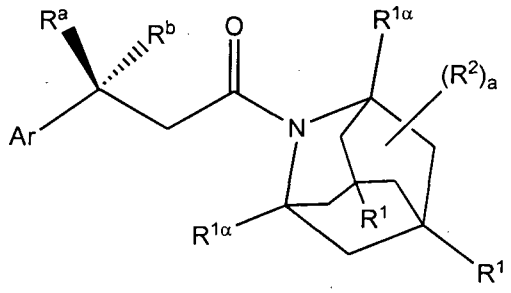
In some embodiments any two or more R^a, R^b, R^c and R^d may join together to form a multiple bond between adjacent carbon atoms such as a double or triple bond, or a cyclic moiety connecting the carbon atoms to which they are attached.

In some embodiments two of R^a, R^b, R^c and R^d on adjacent carbon atoms are joined to form a double bond. In some embodiments four of R^a, R^b, R^c and R^d on adjacent carbon atoms are joined to form a triple bond.

In some embodiments one of R^a and R^b and one or R^c and R^d when taken together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic moiety. Examples of cyclic moieties that may be formed include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

In some embodiments n = 2 and one of R^a and R^b and one or R^c and R^d on the carbon atom two carbons removed (on the beta carbon) when taken together with the carbon atoms to which they are attached and the alpha carbon atom form a cyclic moiety. Examples of cyclic moieties that may be formed include cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

In some embodiments A is CR^aR^b and B is CH_2, this provides compounds of formula (II):

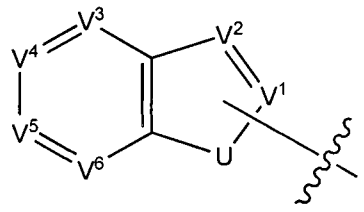


Formula (II)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2 and Ar, are as defined above.

The group Ar may be any optionally substituted C_1-C_{18} heteroaryl moiety. Suitable heteroaryl groups include thiophene, benzothiophene, benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzisothiazole, naphtho[2,3-b]thiophene, furan, isoindolizine, xantholene, phenoxatine, pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, tetrazole, indole, isoindole, 1H-indazole, purine, quinoline, isoquinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, cinnoline, carbazole, phenanthridine, acridine, phenazine, thiazole, isothiazole, phenothiazine, oxazole, isooxazole, furazane, phenoxazine, pyridyl, quinolyl, isoquinolinyl, indolyl, and thienyl. In each instance where there is the possibility of multiple sites of substitution on the heteroaryl ring all possible attachment points are contemplated. Merely by way of example if the heteroaryl is a pyridyl moiety it may be a 2-pyridyly, a 3- pyridyl or a 4-pyridyl.

In some embodiments Ar is a group of the formula 3:



(3)

wherein each V^1, V^2, V^3, V^4, V^5 and V^6 is independently selected from the group consisting of N and CR^8;

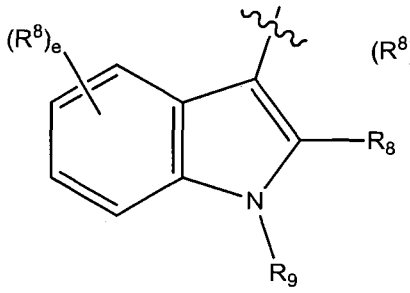
U is selected from the group consisting of NR^9, O, S and $CR^9{}_2$,

wherein each R^8 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyloxy, optionally substituted C_6-C_{18}aryloxy, optionally substituted C_1-C_1heteroaryloxy, optionally substituted C_1-C_{12}alkylamino, SR^{10}, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, and $NR^{10}R^{11}$;

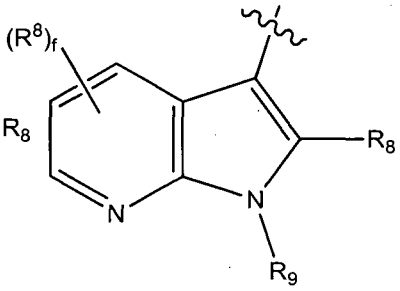
wherein R^9 is selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, and $CONR^{10}R^{11}$;

wherein each R^{10} and R^{11} is independently selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl.

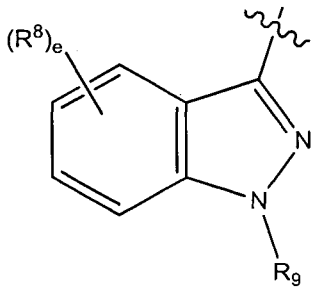
In some embodiments Ar is selected from the group consisting of:



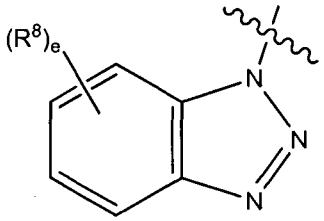
(3a)



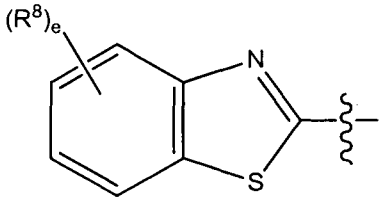
(3b)



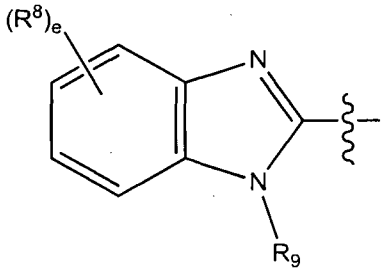
(3c)



(3d)

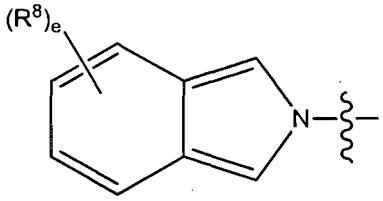


(3e)



(3f)

and



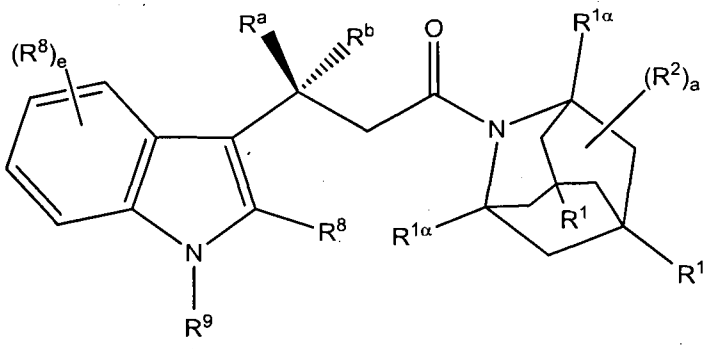
(3g)

wherein R^8 and R^9 is as defined above;

e is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

f is an integer selected the group consisting of 0, 1, 2, and 3.

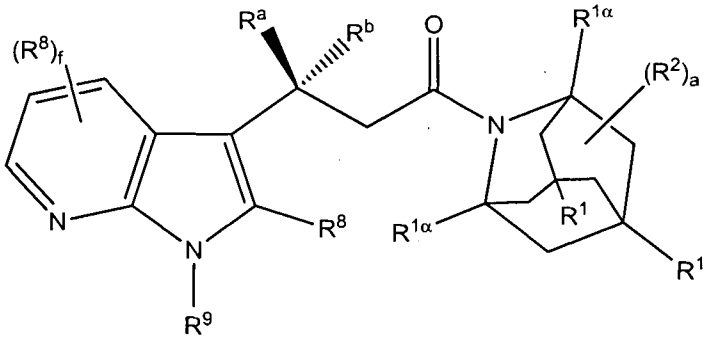
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3a), this provides compounds of formula (IVa):



Formula (IVa)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8, R^9 and e, are as defined above.

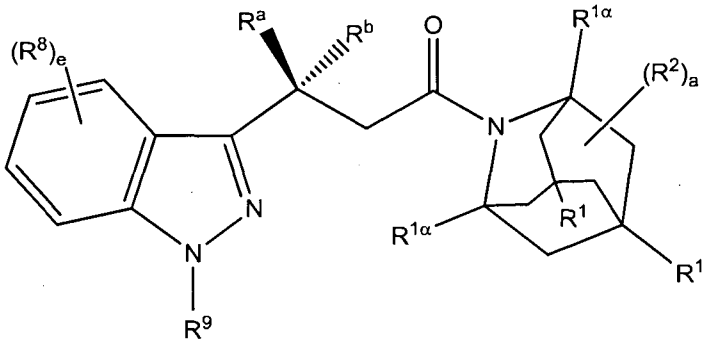
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3b), this provides compounds of formula (IVb):



Formula (IVb)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8, R^9 and f, are as defined above.

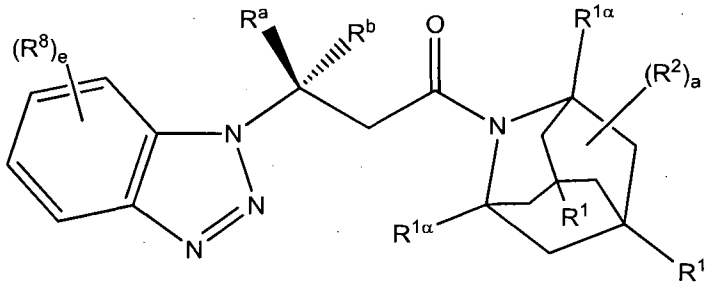
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3c), this provides compounds of formula (IVc):



Formula (IVc)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8, R^9 and e, are as defined above.

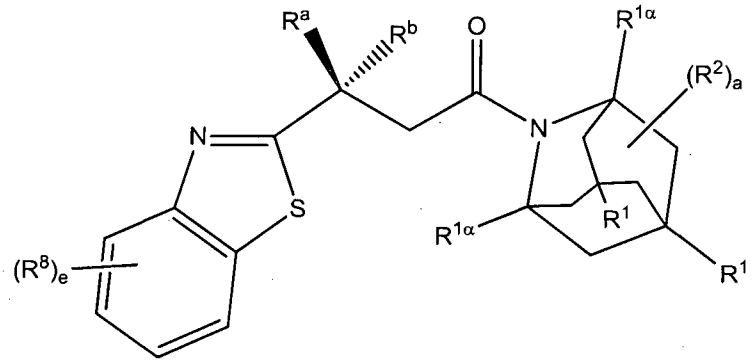
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3d), this provides compounds of formula (IVd):



Formula (IVd)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8 and e, are as defined above.

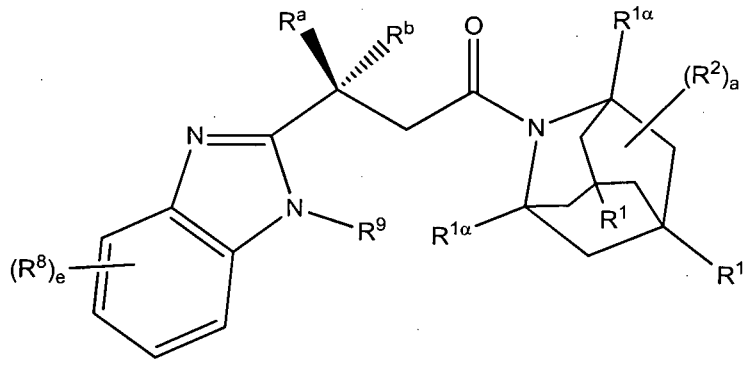
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3e), this provides compounds of formula (IVe):



Formula (IVe)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8 and e, are as defined above.

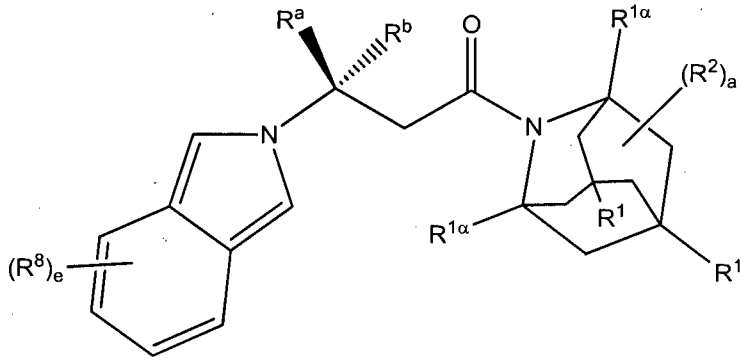
In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3f), this provides compounds of formula (IVf):



Formula (IVf)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8, R^9 and e, are as defined above.

In some embodiments A is CR^aR^b, B is CH_2 and Ar is a group of formula (3g), this provides compounds of formula (IVg):



Formula (IVg)

wherein R^1, $R^{1\alpha}$, R^a, R^b, R^2, R^8, and e, are as defined above.

In some embodiments e is 1. In some embodiments e is 2. In some embodiments e is 3. In some embodiments e is 4. In circumstances where e is 1 the R^8 group may be located at either the 4, 5, 6, or 7 position on the six membered ring. In some embodiments where e is 1 the R^8 substituent is located at the 4 position on the ring. In some embodiments where e is 1 the R^8 substituent is located at the 5 position on the ring. In some embodiments where e is 1 the R^8 substituent is located at the 6 position on the ring. In some embodiments where e is 1 the R^8 substituent is located at the 7 position on the ring.

In some embodiments f is 1. In some embodiments f is 2. In some embodiments f is 3. In some embodiments where f is 1 the R^8 substituent is located at the 4 position on the ring. In some embodiments where f is 1 the R^8 substituent is located at the 5 position on the

ring. In some embodiments where f is 1 the R^8 substituent is located at the 6 position on the ring. In some embodiments where f is 1 the R^8 substituent is located at the 7 position on the ring.

In some embodiments of the compounds described above each R^1 is independently selected from the group consisting of H, OH, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CH_2NH_2, CN, OCH_3, Ocyclopropyl, and $OCHF_2$. In some embodiments one R^1 is H and the other R^1 is OH. In some embodiments both R^1 are H.

In some embodiments of the compounds described above each $R^{1\alpha}$ is independently selected from the group consisting of H, OH, F, Cl, Br, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CN, OCH_3, and $OCHF_2$. In some embodiments one $R^{1\alpha}$ is H and the other $R^{1\alpha}$ is OH. In some embodiments both $R^{1\alpha}$ are H.

In some embodiments each R^2 is independently selected from the group consisting of H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, and OCF_3

In some embodiments a is 0. In some embodiments a is 1. In some embodiments a is 2. In some embodiments a is 3. In some embodiments a is 4. In some embodiments a is 5. In some embodiments a is 6. In some embodiments a is 7. In some embodiments a is 8. In some embodiments a is 9. In some embodiments a is 10.

In some embodiments of the compounds of the invention containing an R^3 group, the R^3 group is selected from H and C_1-C_{12}alkyl. In some embodiments R^3 is H. in some embodiments R^3 is methyl.

In some embodiments of the compounds of the invention containing an R^4 group, the R^4 group is selected from H and C_1-C_{12}alkyl. In some embodiments R^4 is H. in some embodiments R^4 is methyl.

In some embodiments of the compounds of the invention containing an R^5 group, the R^5 group is selected from O and S. In some embodiments R^5 is O. in some embodiments R^5 is S.

In some embodiments of the compounds of the invention containing an R^6 group, the R^6 group is selected from H and C_1-C_{12}alkyl. In some embodiments R^6 is H. in some embodiments R^6 is methyl.

In some embodiments of the compounds of the invention containing an R^7 group, the R^7 group is selected from H and C_1-C_{12}alkyl. In some embodiments R^7 is H. in some embodiments R^7 is methyl.

R^8 may be selected from a wide range of possible substituents as discussed above. In some embodiments each R^8 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alkyl, C_1-C_{12}haloalkyl, C_1-C_{12}alkoxyl, and C_1-C_{12}haloalkoxyl. Exemplary R^8 substituents include H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, cyclopropyl, I, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_3$, OSO_2CF_3, CF_3, and OCF_3.

R^9 may be selected from a wide range of possible substituents as discussed above. In some embodiments each R^9 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, C_1-C_{12}alkyl, C_1-C_{12}haloalkyl, C_1-C_{12}alkoxyl, and C_1-C_{12}haloalkoxyl. Exemplary R^9 substituents include CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, I, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, and OCF_3.

Many if not all of the variables discussed above may be optionally substituted. If the variable is optionally substituted then in some embodiments each optional substituent is independently selected from the group consisting of halogen, =O, =S, -CN, -NO_2, -CF_3, -OCF_3, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, cycloalkylalkenyl, heterocycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, cycloalkylheteroalkyl, heterocycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxycycloalkyl, alkyloxyheterocycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, heterocycloalkyloxy, heterocycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, acylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, -C(=O)OH, -$C(=O)R^e$, -$C(=O)OR^e$, $C(=O)NR^eR^f$, $C(=NOH)R^e$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, NR^eR^f, $NR^eC(=O)R^f$, $NR^eC(=O)OR^f$, $NR^eC(=O)NR^fR^g$, $NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$, $NR^eSO_2R^f$, -SR^e, $SO_2NR^eR^f$, -OR^e, $OC(=O)NR^eR^f$, $OC(=O)R^e$ and acyl,

wherein R^e, R^f, R^g and R^h are each independently selected from the group consisting of H, C_1-C_{12}alkyl, C_1-C_{12}haloalkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_2-C_{12}alkynyl, C_1-C_{10}heteroalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_3-C_{12}cycloalkenyl, C_1-C_{12}heterocycloalkyl, C_1-C_{12} heterocycloalkenyl, C_6-C_{18}aryl, C_1-C_{18}heteroaryl, and acyl, or any two or more of R^a, R^b, R^c and R^d, when taken together with the atoms to which they are attached form a heterocyclic ring system with 3 to 12 ring atoms.

In some embodiments each optional substituent is independently selected from the group consisting of: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, -NO_2, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, acylamino, phenoxy, alkoxyalkyl, benzyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, -C(O)OR^a, COOH, SH, and acyl.

In some embodiments each optional substituent is independently selected from the group consisting of: F, Br, Cl, =O, =S, -CN methyl, trifluoro-methyl, ethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, isopropyl, propyl, 2-ethyl-propyl, 3,3-dimethyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimethyl-butyl, 2-ethyl-butyl, pentyl, 2-methyl-pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl, octyl, phenyl, NH_2, -NO_2, phenoxy, hydroxy, methoxy, trifluoro-methoxy, ethoxy, and methylenedioxy.

Alternatively, two optional substituents on the same moiety when taken together may be joined to form a fused cyclic substituent attached to the moiety that is optionally substituted. Accordingly the term optionally substituted includes a fused ring such as a cycloalkyl ring, a heterocycloalkyl ring, an aryl ring or a heteroaryl ring.

In addition to compounds of formula I, the embodiments disclosed are also directed to pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable N-oxides, pharmaceutically acceptable prodrugs, and pharmaceutically active metabolites of such compounds, and pharmaceutically acceptable salts of such metabolites.

The invention also relates to pharmaceutical compositions including a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

In a further aspect the present invention provides a method of prevention or treatment of a condition in a mammal, the method comprising administering an effective amount of a compound of the invention. In one embodiment the condition is a condition that can be treated by inhibition of 11β-HSD1.

In yet an even further aspect the invention provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment of a condition in a mammal. In one embodiment the condition is a condition that can be treated by inhibition of 11β-HSD1.

In yet an even further aspect the invention provides the use of a compound of the invention in the treatment of a condition in a mammal. In one embodiment the condition is a condition that can be treated by inhibition of 11β-HSD1.

In some embodiments the condition is selected from the group consisting of is selected from the group consisting of diabetes, hyperglycemia, low glucose tolerance, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, obesity, abdominal obesity, glaucoma, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, retinopathy and other ocular disorders, nephropathy, neuropathy, myopathy, osteoporosis, osteoarthritis, dementia, depression, neurodegenerative disease, psychiatric disorders, Polycystic ovaries syndrome, infertility, Cushing's Disease, Cushing's syndrome, viral diseases, and inflammatory diseases.

In some embodiments the condition is diabetes. In some embodiments the condition is type II diabetes.

In some embodiments the compound is administered in combination with an adjuvant. In some embodiments the adjuvant is selected from the group consisting of dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitors; (b) insulin sensitizing agents; (c) insulin and insulin mimetics; (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues; (e) alpha.-glucosidase inhibitors; (f) GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; and combinations thereof.

In one other embodiment the compound is administered as a substitute for monotherapy or combination therapy, in an event of failure of treatment by an agent selected from the group consisting of dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitors; (b) insulin sensitizing agents; (c) insulin and insulin mimetics; (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues; (e) alpha.-glucosidase inhibitors; (f) GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; and combinations thereof.

In one embodiment the insulin sensitizing agent is selected from the group consisting of (i) PPAR-gamma-agonists, (ii) PPAR-alpha-agonists, (iii) PPAR-alpha/gamma-dual agonists, (iv) biguanides, and combinations thereof.

These and other teachings of the invention are set forth herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In this specification a number of terms are used which are well known to a skilled addressee. Nevertheless for the purposes of clarity a number of terms will be defined.

As used herein, the term "unsubstituted" means that there is no substituent or that the only substituents are hydrogen.

The term "optionally substituted" as used throughout the specification denotes that the group may or may not be further substituted or fused (so as to form a condensed polycyclic system), with one or more non-hydrogen substituent groups. In certain embodiments the substituent groups are one or more groups independently selected from the group consisting of halogen, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, cycloalkylalkenyl, heterocycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, cycloalkylheteroalkyl, heterocycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxycycloalkyl, alkyloxyheterocycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, heterocycloalkyloxy, heterocycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, acylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, -C(=O)OH, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $C(=O)NR^eR^f$, $C(=NOH)R^e$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, NR^eR^f, $NR^eC(=O)R^f$, $NR^eC(=O)OR^f$, $NR^eC(=O)NR^fR^g$, $NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$, $NR^eSO_2R^f$, $-SR^e$, $SO_2NR^eR^f$, $-OR^e$, $OC(=O)NR^eR^f$, $OC(=O)R^e$ and acyl,

wherein R^e, R^f, R^g and R^h are each independently selected from the group consisting of H, C_1-C_{12}alkyl, C_1-C_{12}haloalkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_2-C_{12}alkynyl, C_1-C_{10}heteroalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_3-C_{12}cycloalkenyl, C_1-C_{12}heterocycloalkyl, C_1-C_{12}heterocycloalkenyl, C_6-C_{18}aryl, C_1-C_{18}heteroaryl, and acyl, or any two or more of R^a, R^b, R^c and R^d, when taken together with the atoms to which they are attached form a heterocyclic ring system with 3 to 12 ring atoms.

In some embodiments each optional substituent is independently selected from the group consisting of: halogen, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, heterocycloalkyloxy, heterocycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyloxy, amino, alkylamino, acylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, -COOH, -SH, and acyl.

Examples of particularly suitable optional substituents include F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2, and CN.

In the definitions of a number of substituents below it is stated that "the group may be a terminal group or a bridging group". This is intended to signify that the use of the term is intended to encompass the situation where the group is a linker between two other portions of the molecule as well as where it is a terminal moiety. Using the term alkyl as an example, some publications would use the term "alkylene" for a bridging group and hence in these other publications there is a distinction between the terms "alkyl" (terminal group) and "alkylene" (bridging group). In the present application no such distinction is made and most groups may be either a bridging group or a terminal group.

"Acyl" means an R-C(=O)- group in which the R group may be an alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl group as defined herein. Examples of acyl include acetyl and benzoyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the carbonyl carbon.

"Acylamino" means an R-C(=O)-NH- group in which the R group may be an alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl group as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the nitrogen atom.

"Alkenyl" as a group or part of a group denotes an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched preferably having 2-12 carbon atoms, more preferably 2-10 carbon atoms, most preferably 2-6 carbon atoms, in the normal chain. The group may contain a plurality of double bonds in the normal chain and the orientation about each is independently E or Z. The alkenyl group is preferably a 1-alkenyl group. Exemplary alkenyl groups include, but are not limited to,

ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl and nonenyl. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Alkenyloxy" refers to an alkenyl-O- group in which alkenyl is as defined herein. Preferred alkenyloxy groups are C_1-C_6 alkenyloxy groups. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Alkyl" as a group or part of a group refers to a straight or branched aliphatic hydrocarbon group, preferably a C_1–C_{12}alkyl, more preferably a C_1-C_{10}alkyl, most preferably C_1-C_6 unless otherwise noted. Examples of suitable straight and branched C_1-C_6alkyl substituents include methyl, ethyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, hexyl, and the like. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Alkylamino" includes both mono-alkylamino and dialkylamino, unless specified. "Mono-alkylamino" means an Alkyl-NH- group, in which alkyl is as defined herein. "Dialkylamino" means a $(alkyl)_2N$- group, in which each alkyl may be the same or different and are each as defined herein for alkyl. The alkyl group is preferably a C_1-C_6alkyl group. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the nitrogen atom.

"Alkylaminocarbonyl" refers to a group of the formula $(Alkyl)_x(H)_yNC(=O)$- in which alkyl is as defined herein, x is 1 or 2, and the sum of X+Y =2. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the carbonyl carbon.

"Alkyloxy" refers to an alkyl-O- group in which alkyl is as defined herein. Preferably the alkyloxy is a C_1-C_6alkyloxy. Examples include, but are not limited to, methoxy and ethoxy. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Alkyloxyalkyl" refers to an alkyloxy-alkyl- group in which the alkyloxy and alkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Alkyloxyaryl" refers to an alkyloxy-aryl- group in which the alkyloxy and aryl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the aryl group.

"Alkyloxycarbonyl" refers to an alkyl-O-C(=O)- group in which alkyl is as defined herein. The alkyl group is preferably a C_1-C_6 alkyl group. Examples include, but are not limited to, methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the carbonyl carbon.

"Alkyloxycycloalkyl" refers to an alkyloxy-cycloalkyl- group in which the alkyloxy and cycloalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the cycloalkyl group.

"Alkyloxyheteroaryl" refers to an alkyloxy-heteroaryl- group in which the alkyloxy and heteroaryl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heteroaryl group.

"Alkyloxyheterocycloalkyl" refers to an alkyloxy-heterocycloalkyl- group in which the alkyloxy and heterocycloalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heterocycloalkyl group.

"Alkylsulfinyl" means an alkyl-S-(=O)- group in which alkyl is as defined herein. The alkyl group is preferably a C_1-C_6 alkyl group. Exemplary alkylsulfinyl groups include, but not limited to, methylsulfinyl and ethylsulfinyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

"Alkylsulfonyl" refers to an alkyl-S(=O)$_2$- group in which alkyl is as defined above. The alkyl group is preferably a C_1-C_6alkyl group. Examples include, but not limited to methylsulfonyl and ethylsulfonyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

"Alkynyl" as a group or part of a group means an aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched preferably having from 2-12 carbon atoms, more preferably 2-10 carbon atoms, more preferably 2-6 carbon atoms in the normal chain. Exemplary structures include, but are not limited to, ethynyl and propynyl. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Alkynyloxy" refers to an alkynyl-O- group in which alkynyl is as defined herein. Preferred alkynyloxy groups are C_1-C_6alkynyloxy groups. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Aminoalkyl" means an NH_2-alkyl- group in which the alkyl group is as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Aminosulfonyl" means an NH_2-$S(=O)_2$- group. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

"Aryl" as a group or part of a group denotes (i) an optionally substituted monocyclic, or fused polycyclic, aromatic carbocycle (ring structure having ring atoms that are all carbon) preferably having from 5 to 12 atoms per ring. Examples of aryl groups include phenyl, naphthyl, and the like; (ii) an optionally substituted partially saturated bicyclic aromatic carbocyclic moiety in which a phenyl and a C_{5-7}cycloalkyl or C_{5-7}cycloalkenyl group are fused together to form a cyclic structure, such as tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl. The group may be a terminal group or a bridging group. Typically an aryl group is a C_6-C_{18} aryl group.

"Arylalkenyl" means an aryl-alkenyl- group in which the aryl and alkenyl are as defined herein. Exemplary arylalkenyl groups include phenylallyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkenyl group.

"Arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl moieties are as defined herein. Preferred arylalkyl groups contain a C_{1-5}alkyl moiety. Exemplary arylalkyl groups include benzyl, phenethyl, 1-naphthalenemethyl and 2-naphthalenemethyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Arylalkyloxy" refers to an aryl-alkyl-O- group in which the alkyl and aryl are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Arylamino" includes both mono-arylamino and di-arylamino unless specified. Mono-arylamino means a group of formula arylNH-, in which aryl is as defined herein. Di-arylamino means a group of formula $(aryl)_2N$- where each aryl may be the same or different and are each as defined herein for aryl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the nitrogen atom.

"Arylheteroalkyl" means an aryl-heteroalkyl- group in which the aryl and heteroalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heteroalkyl group.

"Aryloxy" refers to an aryl–O- group in which the aryl is as defined herein. Preferably the aryloxy is a C_6-C_{18}aryloxy, more preferably a C_6-C_{10}aryloxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Arylsulfonyl" means an aryl-$S(=O)_2$- group in which the aryl group is as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

A "bond" is a linkage between atoms in a compound or molecule. The bond may be a single bond, a double bond, or a triple bond.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system containing at least one carbon-carbon double bond and preferably having from 5-10 carbon atoms per ring. Exemplary monocyclic cycloalkenyl rings include cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl. The cycloalkenyl group may be substituted by one or more substituent groups. A cycloalkenyl group typically is a C_3-C_{12} alkenyl group. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Cycloalkyl" refers to a saturated monocyclic or fused or spiro polycyclic, carbocycle preferably containing from 3 to 9 carbons per ring, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, unless otherwise specified. It includes monocyclic systems such as cyclopropyl and cyclohexyl, bicyclic systems such as decalin, and polycyclic systems such as adamantane. A cycloalkyl group typically is a C_3-C_{12} alkyl group. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl- group in which the cycloalkyl and alkyl moieties are as defined herein. Exemplary monocycloalkylalkyl groups include cyclopropylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl and cycloheptylmethyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Cycloalkylalkenyl" means a cycloalkyl-alkenyl- group in which the cycloalkyl and alkenyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkenyl group.

"Cycloalkylheteroalkyl" means a cycloalkyl-heteroalkyl- group in which the cycloalkyl and heteroalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heteroalkyl group.

"Cycloalkyloxy" refers to a cycloalkyl-O- group in which cycloalkyl is as defined herein. Preferably the cycloalkyloxy is a C_1-C_6cycloalkyloxy. Examples include, but are not limited to, cyclopropanoxy and cyclobutanoxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Cycloalkenyloxy" refers to a cycloalkenyl-O- group in which the cycloalkenyl is as defined herein. Preferably the cycloalkenyloxy is a C_1-C_6cycloalkenyloxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

Failure of treatment can be defined as condition in which a non-fasting blood glucose level of less than 200 mg/dl and a blood glucose level during fasting (deprived of food for at

least 8 hr) of less than 126 mg/dl are retained after administration of the agent in its recommended dose.

"Haloalkyl" refers to an alkyl group as defined herein in which one or more of the hydrogen atoms has been replaced with a halogen atom selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine. A haloalkyl group typically has the formula $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ wherein each X is independently selected from the group consisting of F, Cl, Br and I. In groups of this type n is typically from 1 to 10, more preferably from 1 to 6, most preferably 1 to 3. m is typically 1 to 6, more preferably 1 to 3. Examples of haloalkyl include fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl.

"Haloalkenyl" refers to an alkenyl group as defined herein in which one or more of the hydrogen atoms has been replaced with a halogen atom independently selected from the group consisting of F, Cl, Br and I.

"Haloalkynyl" refers to an alkynyl group as defined herein in which one or more of the hydrogen atoms has been replaced with a halogen atom independently selected from the group consisting of F, Cl, Br and I.

"Halogen" represents chlorine, fluorine, bromine or iodine.

"Heteroalkyl" refers to a straight- or branched-chain alkyl group preferably having from 2 to 12 carbons, more preferably 2 to 6 carbons in the chain, in which one or more of the carbon atoms (and any associated hydrogen atoms) are each independently replaced by a heteroatomic group selected from S, O, P and NR' where R' is selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl. Exemplary heteroalkyls include alkyl ethers, secondary and tertiary alkyl amines, amides, alkyl sulfides, and the like. Examples of heteroalkyl also include hydroxyC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkyloxyC_1-C_6alkyl, aminoC_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkylaminoC_1-C_6alkyl, and di(C_1-C_6alkyl)aminoC_1-C_6alkyl. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Heteroalkyloxy" refers to a heteroalkyl-O- group in which heteroalkyl is as defined herein. Preferably the heteroalkyloxy is a C_2-C_6heteroalkyloxy. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Heteroaryl" either alone or part of a group refers to groups containing an aromatic ring (preferably a 5 or 6 membered aromatic ring) having one or more heteroatoms as ring atoms in the aromatic ring with the remainder of the ring atoms being carbon atoms. Suitable heteroatoms include nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of heteroaryl include thiophene, benzothiophene, benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzisothiazole, naphtho[2,3-b]thiophene, furan, isoindolizine, xantholene, phenoxatine, pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, tetrazole, indole, isoindole, 1H-indazole, purine, quinoline, isoquinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, cinnoline, carbazole, phenanthridine, acridine, phenazine, thiazole, isothiazole, phenothiazine, oxazole, isooxazole, furazane, phenoxazine, 2-, 3- or 4- pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, or 8- quinolyl, 1-, 3-, 4-, or 5- isoquinolinyl 1-, 2-, or 3- indolyl, and 2-, or 3-thienyl. A heteroaryl group is typically a C_1-C_{18} heteroaryl group. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl-alkyl group in which the heteroaryl and alkyl moieties are as defined herein. Preferred heteroarylalkyl groups contain a lower alkyl moiety. Exemplary heteroarylalkyl groups include pyridylmethyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Heteroarylalkenyl" means a heteroaryl-alkenyl- group in which the heteroaryl and alkenyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkenyl group.

"Heteroarylheteroalkyl" means a heteroaryl-heteroalkyl- group in which the heteroaryl and heteroalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heteroalkyl group.

"Heteroaryloxy" refers to a heteroaryl-O- group in which the heteroaryl is as defined herein. Preferably the heteroaryloxy is a C_1-C_{18}heteroaryloxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Heterocyclic" refers to saturated, partially unsaturated or fully unsaturated monocyclic, bicyclic or polycyclic ring system containing at least one heteroatom selected

from the group consisting of nitrogen, sulfur and oxygen as a ring atom. Examples of heterocyclic moieties include heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl.

"Heterocycloalkenyl" refers to a heterocycloalkyl group as defined herein but containing at least one double bond. A heterocycloalkenyl group typically is a C_2-C_{12}heterocycloalkenyl group. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Heterocycloalkyl" refers to a saturated monocyclic, bicyclic, or polycyclic ring containing at least one heteroatom selected from nitrogen, sulfur, oxygen, preferably from 1 to 3 heteroatoms in at least one ring. Each ring is preferably from 3 to 10 membered, more preferably 4 to 7 membered. Examples of suitable heterocycloalkyl substituents include pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morphilino, 1,3-diazapane, 1,4-diazapane, 1,4-oxazepane, and 1,4-oxathiapane. A heterocycloalkyl group typically is a C_2-C_{12}heterocycloalkyl group. The group may be a terminal group or a bridging group.

"Heterocycloalkylalkyl" refers to a heterocycloalkyl-alkyl- group in which the heterocycloalkyl and alkyl moieties are as defined herein. Exemplary heterocycloalkylalkyl groups include (2-tetrahydrofuryl)methyl, (2-tetrahydrothiofuranyl) methyl. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkyl group.

"Heterocycloalkylalkenyl" refers to a heterocycloalkyl-alkenyl- group in which the heterocycloalkyl and alkenyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the alkenyl group.

"Heterocycloalkylheteroalkyl" means a heterocycloalkyl-heteroalkyl- group in which the heterocycloalkyl and heteroalkyl moieties are as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the heteroalkyl group.

"Heterocycloalkyloxy" refers to a heterocycloalkyl-O- group in which the heterocycloalkyl is as defined herein. Preferably the heterocycloalkyloxy is a C_1-C_6heterocycloalkyloxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Heterocycloalkenyloxy" refers to a heterocycloalkenyl-O- group in which heterocycloalkenyl is as defined herein. Preferably the Heterocycloalkenyloxy is a C_1-C_6heterocycloalkenyloxy. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the oxygen atom.

"Hydroxyalkyl" refers to an alkyl group as defined herein in which one or more of the hydrogen atoms has been replaced with an OH group. A hydroxyalkyl group typically has the formula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. In groups of this type n is typically from 1 to 10, more preferably from 1 to 6, most preferably 1 to 3. x is typically 1 to 6, more preferably 1 to 3.

"Sulfinyl" means an R-S(=O)- group in which the R group may be OH, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl; aryl or heteroaryl group as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

"Sulfinylamino" means an R-S(=O)-NH- group in which the R group may be OH, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl; aryl or heteroaryl group as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the nitrogen atom.

"Sulfonyl" means an R-S(=O)$_2$- group in which the R group may be OH, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl; aryl or heteroaryl group as defined herein. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the sulfur atom.

"Sulfonylamino" means an R-S(=O)$_2$-NH- group. The group may be a terminal group or a bridging group. If the group is a terminal group it is bonded to the remainder of the molecule through the nitrogen atom.

It is understood that included in the family of compounds of Formula (I) are isomeric forms including diastereoisomers, enantiomers, tautomers, and geometrical isomers in "E" or "Z" configurational isomer or a mixture of E and Z isomers. It is also understood that some isomeric forms such as diastereomers, enantiomers, and geometrical isomers can be separated by physical and/or chemical methods and by those skilled in the art. For those compounds where there is the possibility of geometric isomerism the applicant has drawn the

isomer that the compound is thought to be although it will be appreciated that the other isomer may be the correct structural assignment.

Some of the compounds of the disclosed embodiments may exist as single stereoisomers, racemates, and/or mixtures of enantiomers and /or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof, are intended to be within the scope of the subject matter described and claimed.

Additionally, Formula (I) is intended to cover, where applicable, solvated as well as unsolvated forms of the compounds. Thus, each formula includes compounds having the indicated structure, including the hydrated as well as the non-hydrated forms.

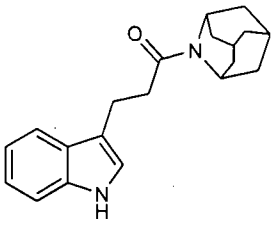
The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the above-identified compounds, and include pharmaceutically acceptable acid addition salts and base addition salts. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of Formula (I) may be prepared from an inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, sulfuric, and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, heterocyclic carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, propanoic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, fumaric, maleic, alkyl sulfonic, arylsulfonic. Additional information on pharmaceutically acceptable salts can be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds, agents and salts may exist in different crystalline or polymorphic forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulae.

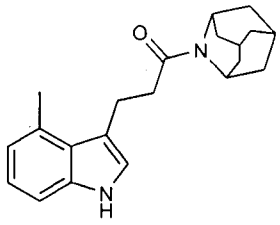
"Prodrug" means a compound that undergoes conversion to a compound of formula (I) within a biological system, usually by metabolic means (e.g. by hydrolysis, reduction or oxidation). For example an ester prodrug of a compound of formula (I) containing a hydroxyl group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the parent molecule. Suitable esters of compounds of formula (I) containing a hydroxyl group, are for example acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylene-bis-β-hydroxynaphthoates, gestisates, isethionates, di-*p*-toluoyltartrates, methanesulphonates, ethanesulphonates, benzenesulphonates, *p*-toluenesulphonates, cyclohexylsulphamates and quinates. As another example an ester prodrug of a compound of formula (I) containing a carboxy group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the

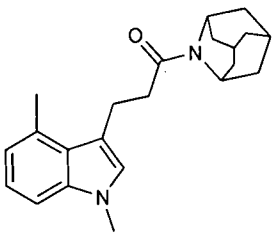
parent molecule. (Examples of ester prodrugs are those described by F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). Similarly, an acyl prodrug of a compound of formula (I) containing an amino group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the parent molecule (Many examples of prodrugs for these and other functional groups, including amines, are described in Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007).

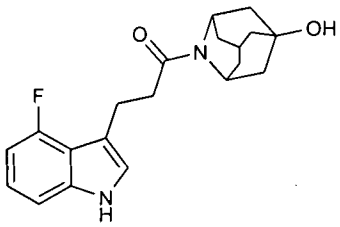
The term "therapeutically effective amount" or "effective amount" is an amount sufficient to effect beneficial or desired clinical results. An effective amount can be administered in one or more administrations. An effective amount is typically sufficient to palliate, ameliorate, stabilize, reverse, slow or delay the progression of the disease state.

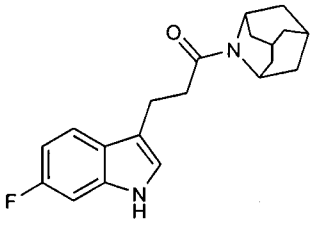
Specific compounds of the invention include the following:

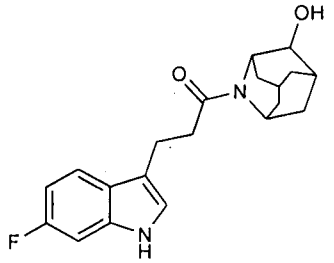


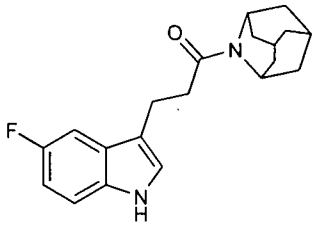


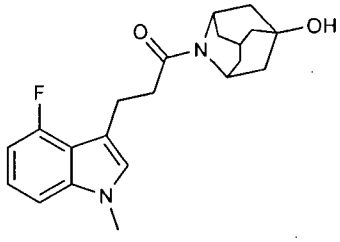


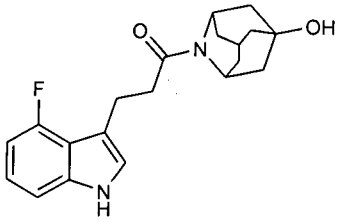


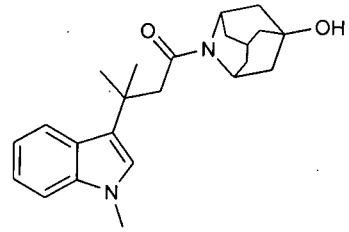


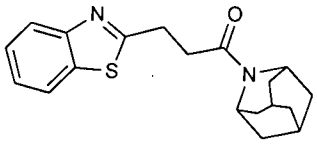


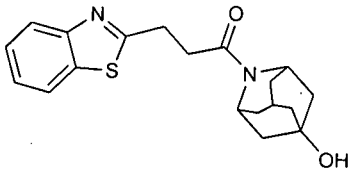


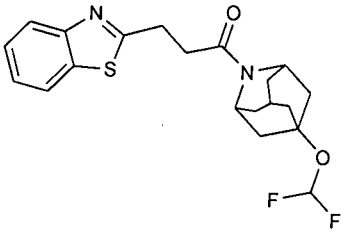


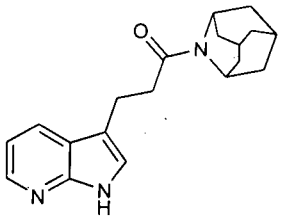


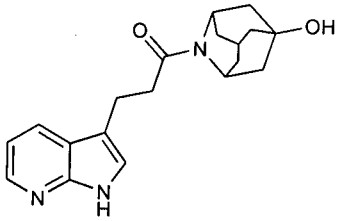


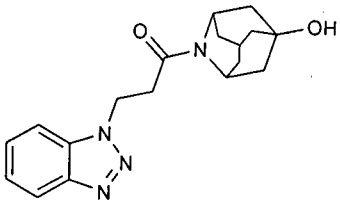


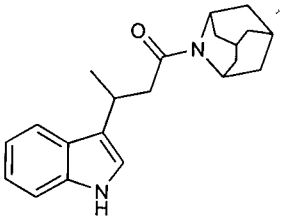


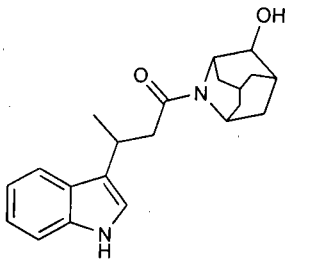


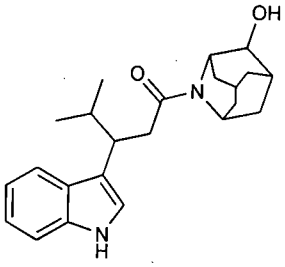


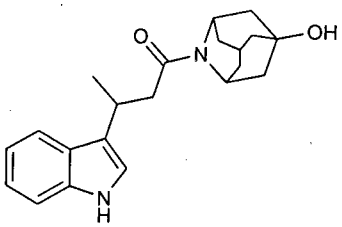


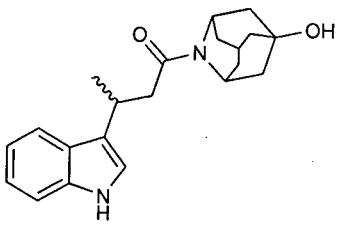


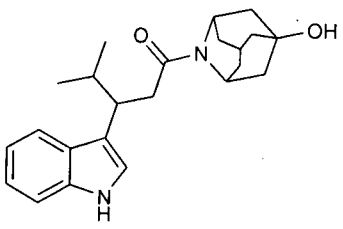


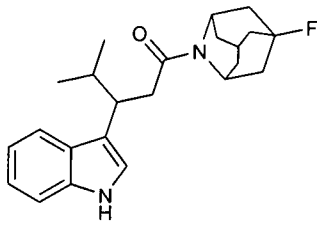
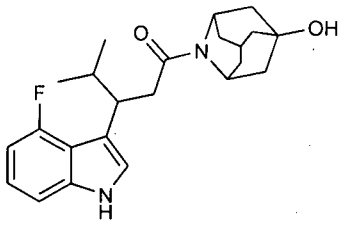
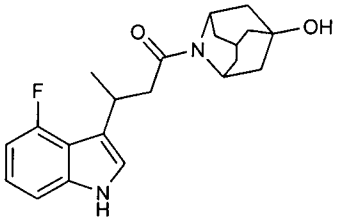
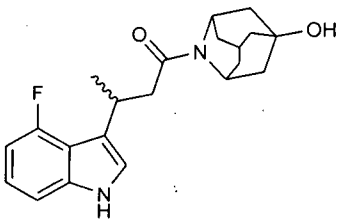
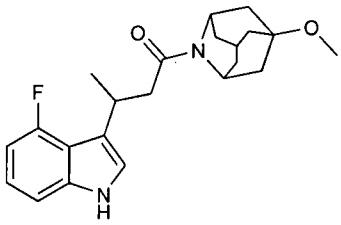
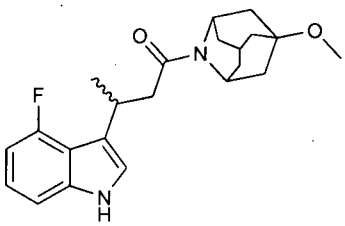
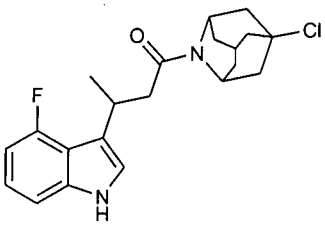
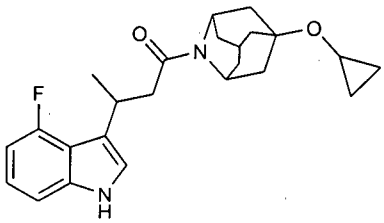
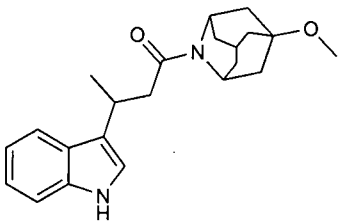
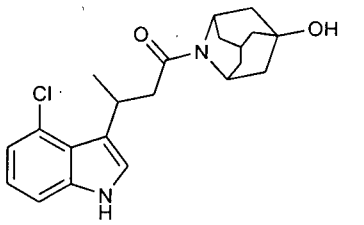
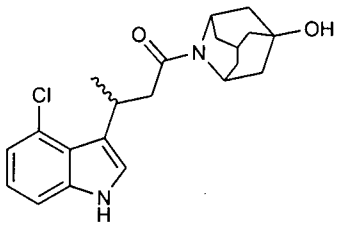
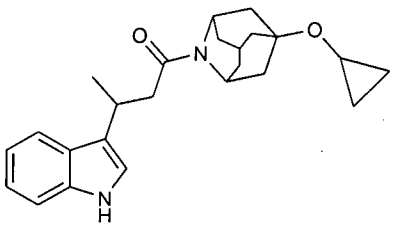
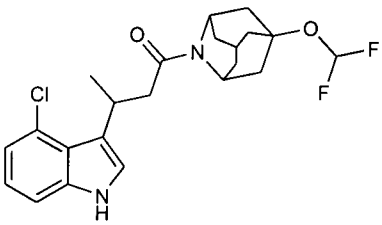
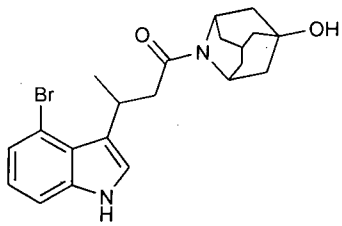


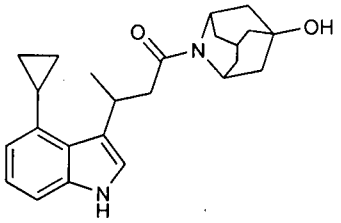


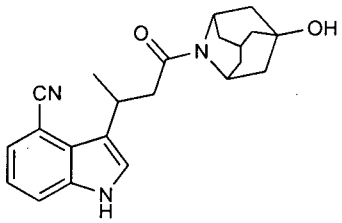


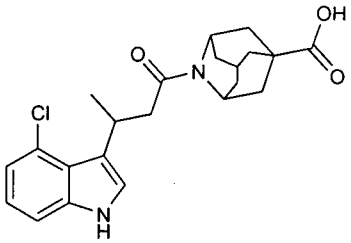


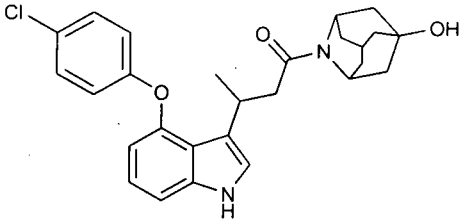


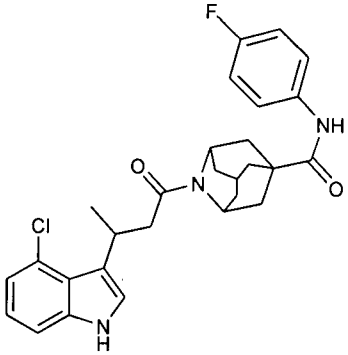















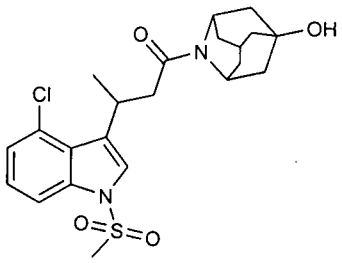


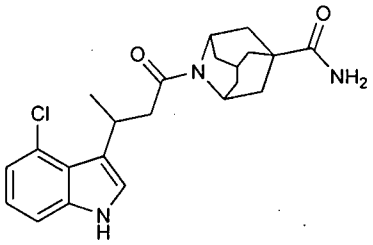


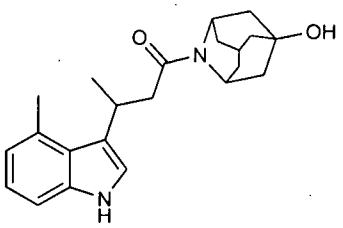


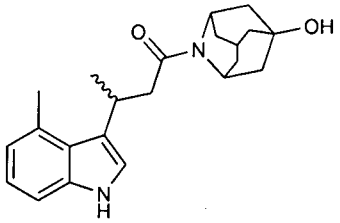


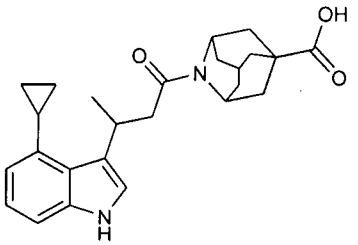


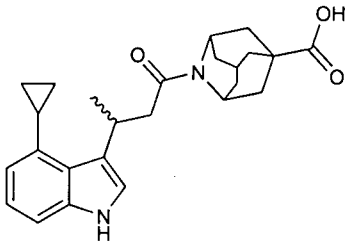


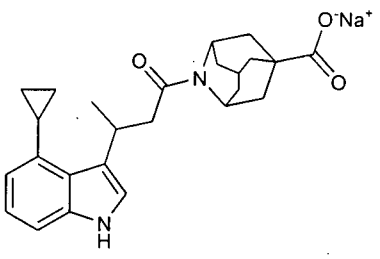


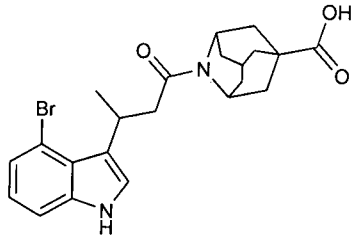
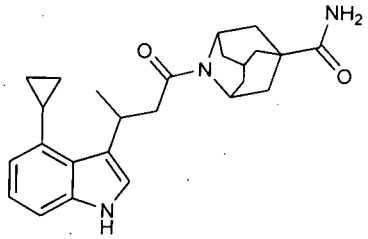
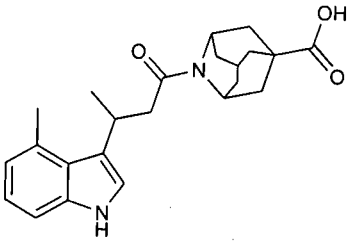
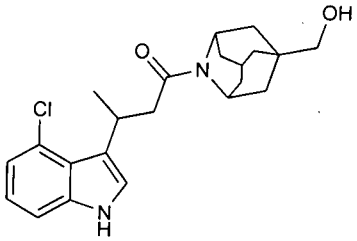
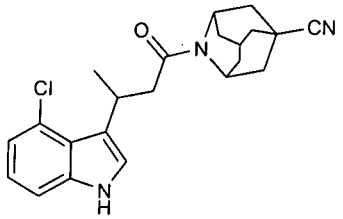
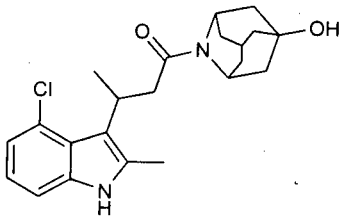
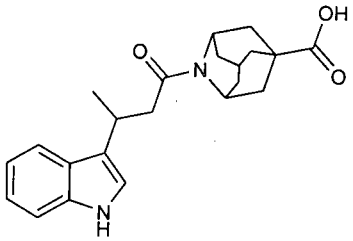
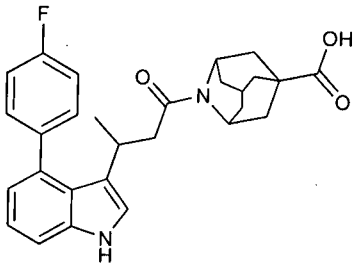
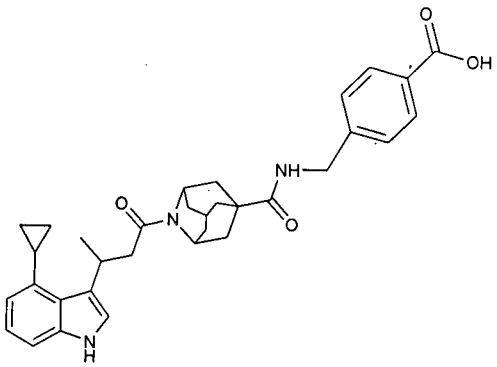
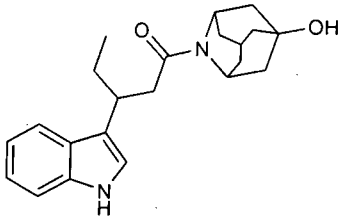
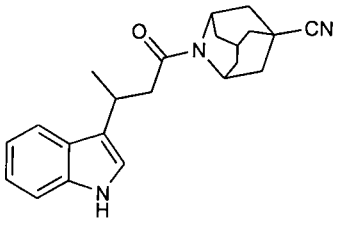
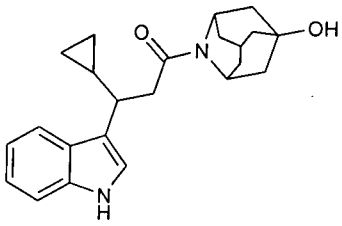


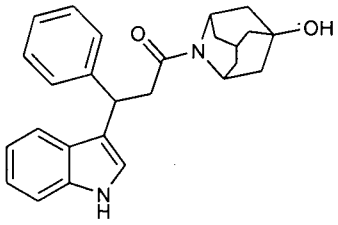


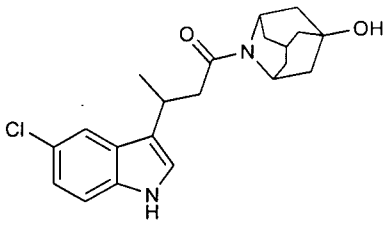


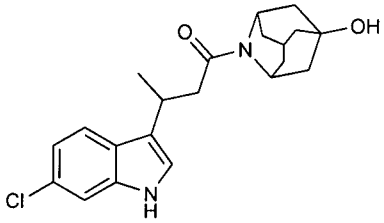


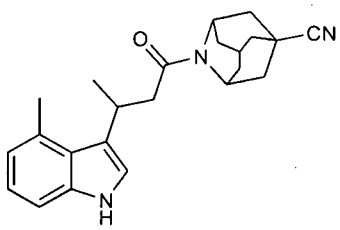


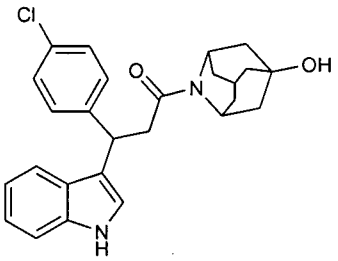













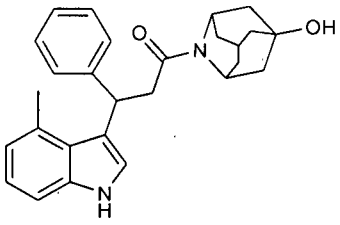


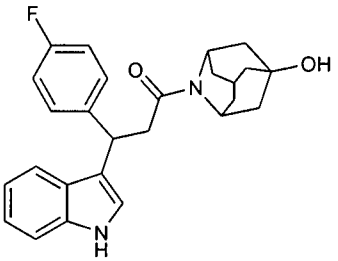


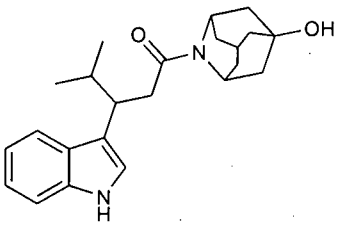


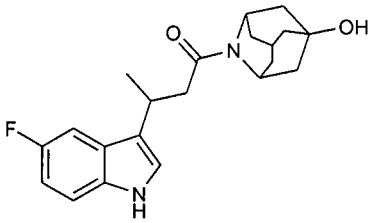


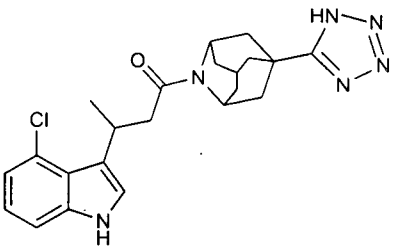


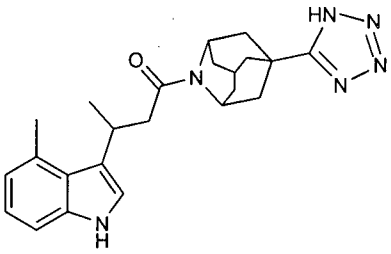


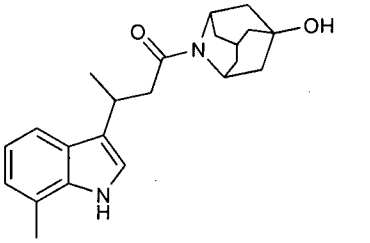


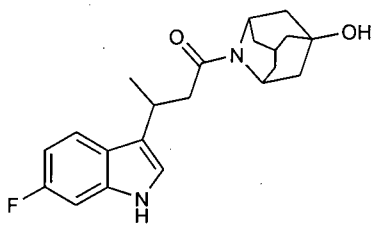
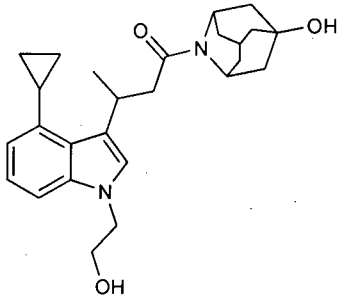
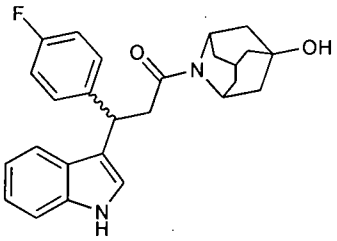
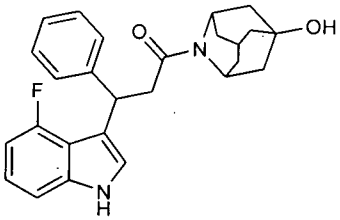
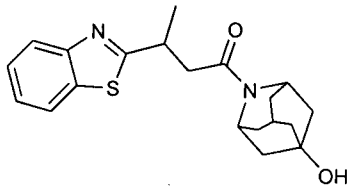
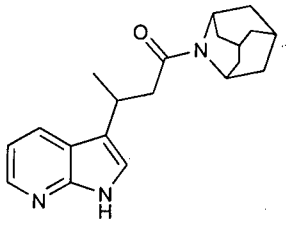
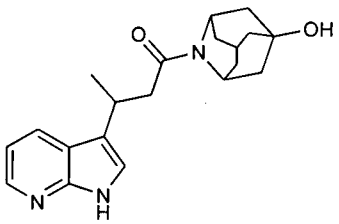
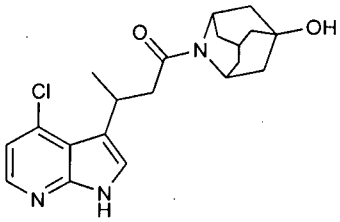
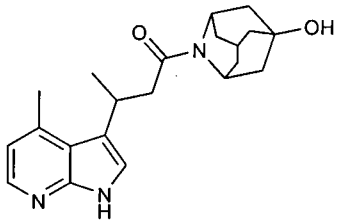
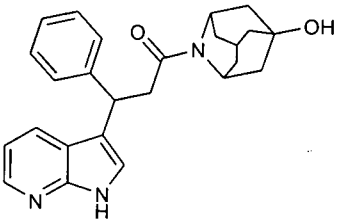
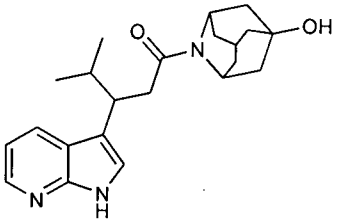
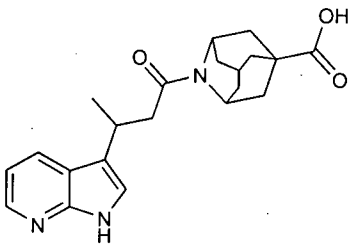
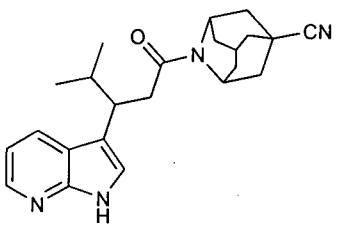
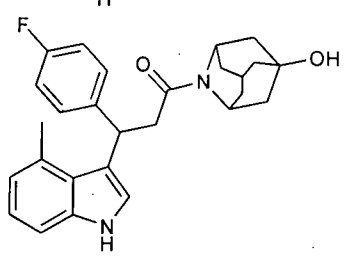


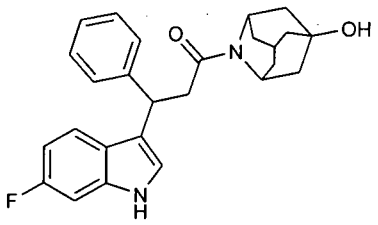


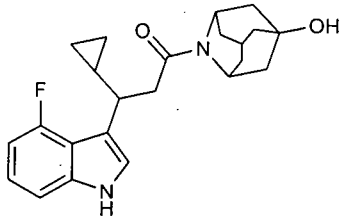


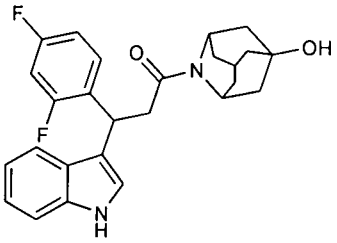


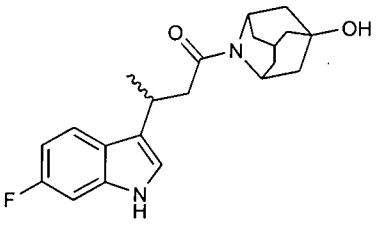


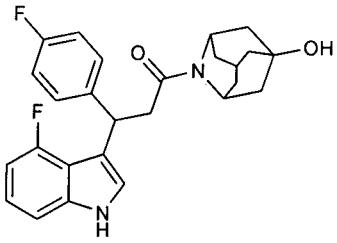















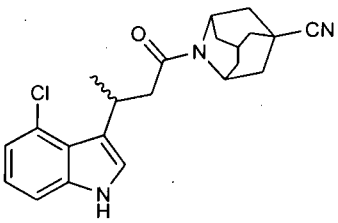


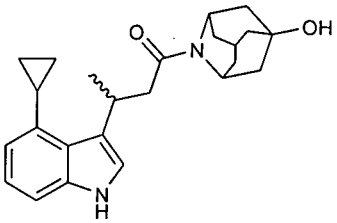


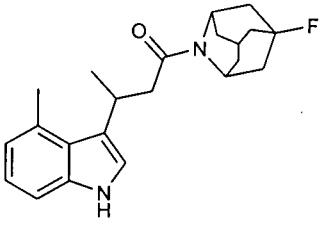


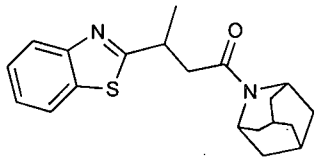


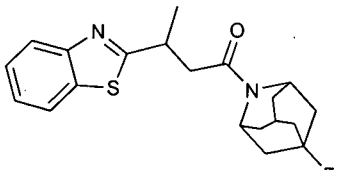


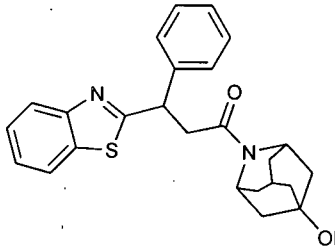


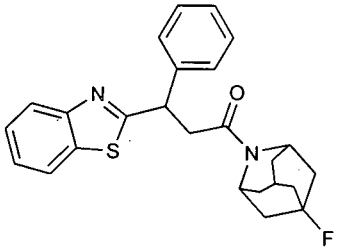


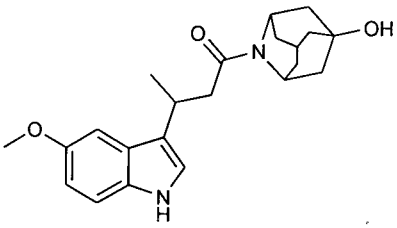


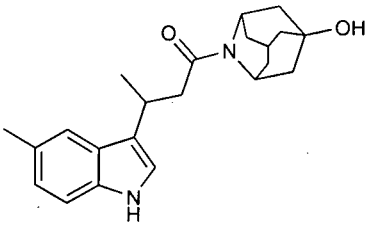




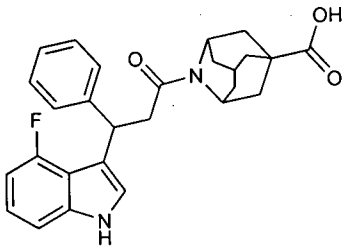


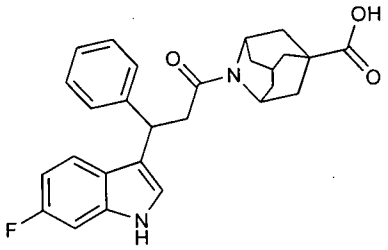


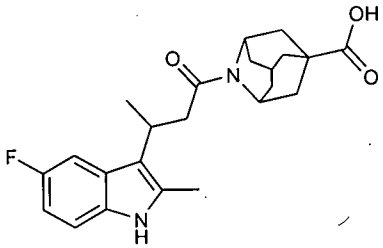


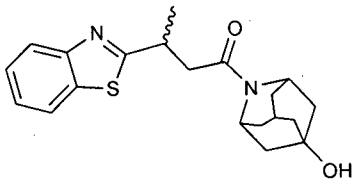


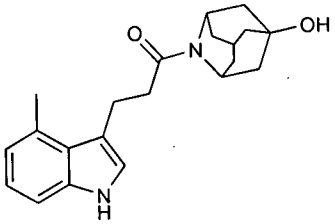


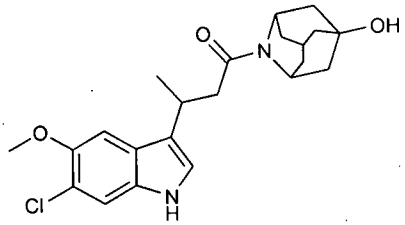


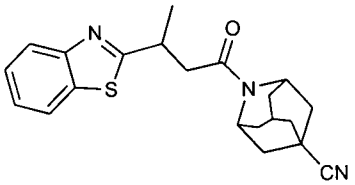


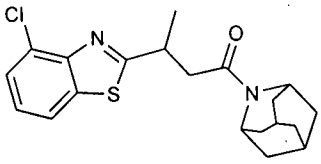


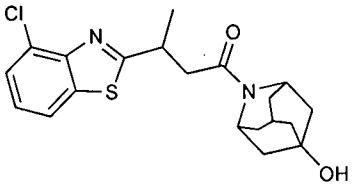


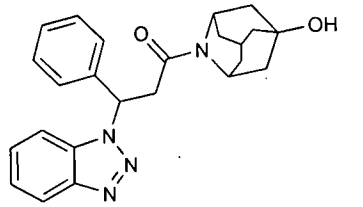


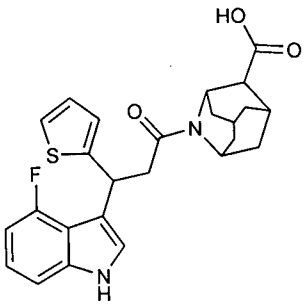


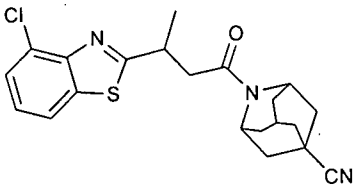


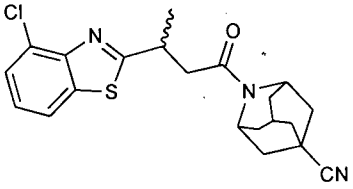


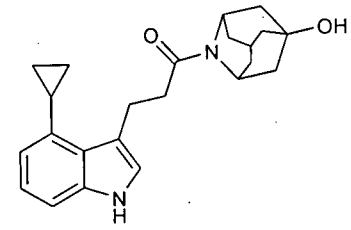


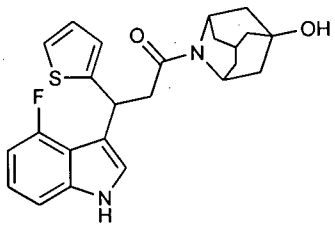


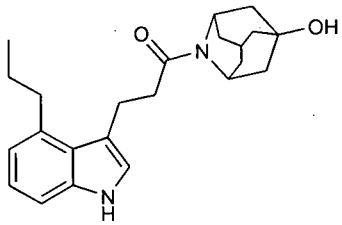


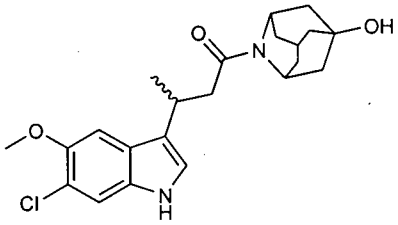


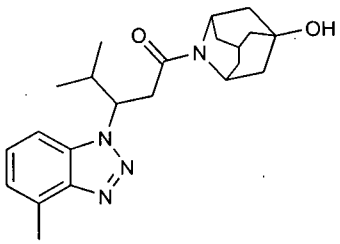


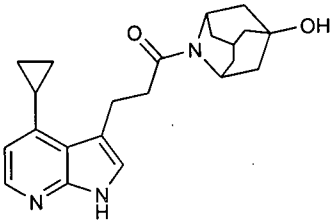


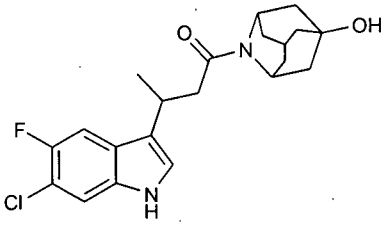


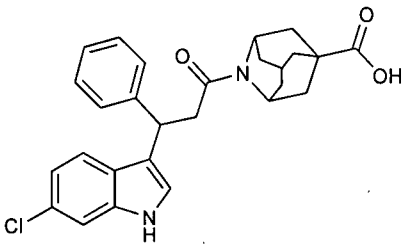


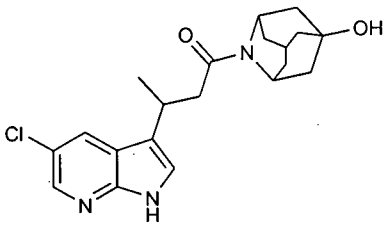


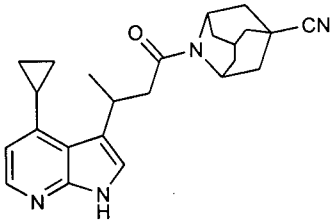


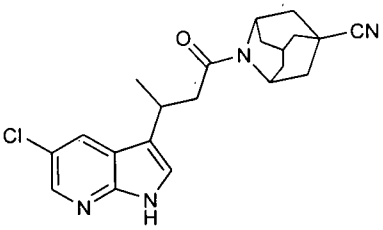


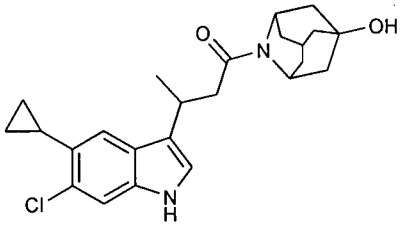


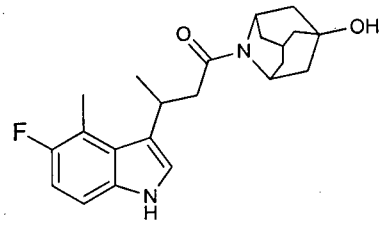


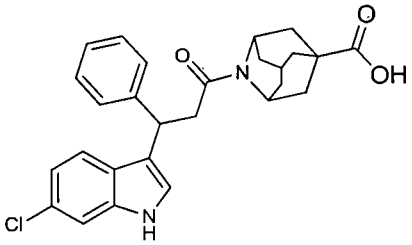


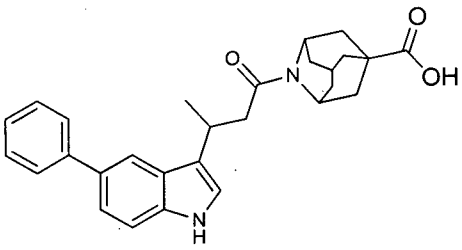


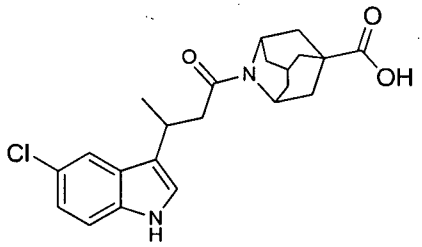


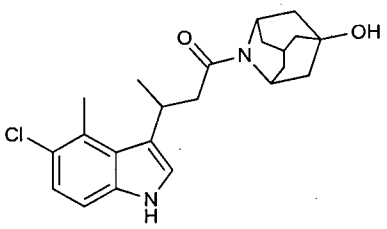


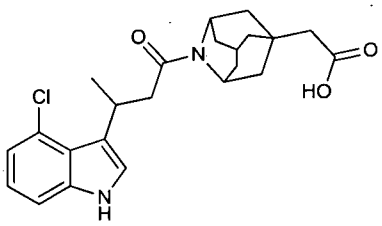


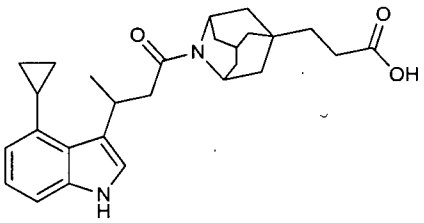


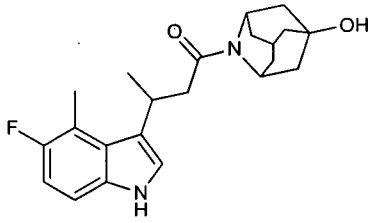


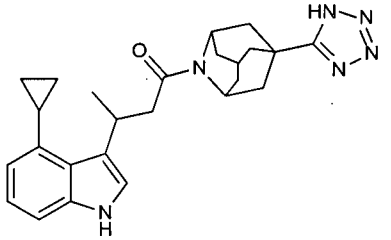


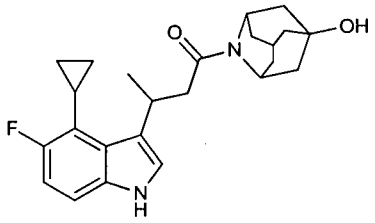


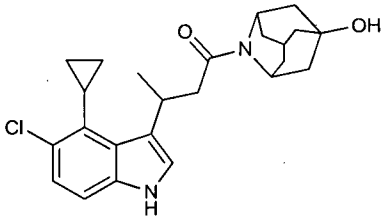


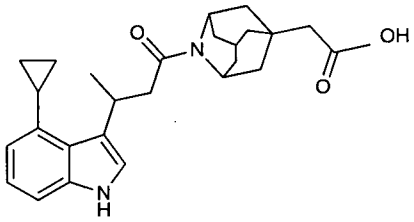


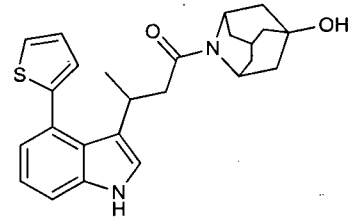


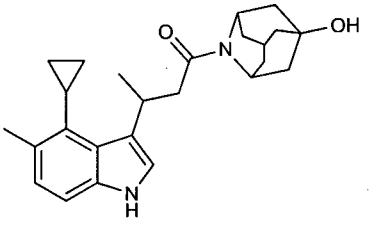


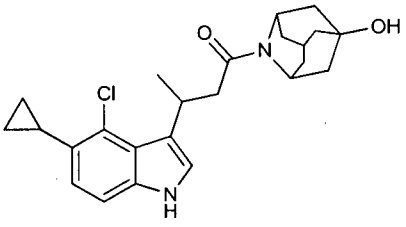


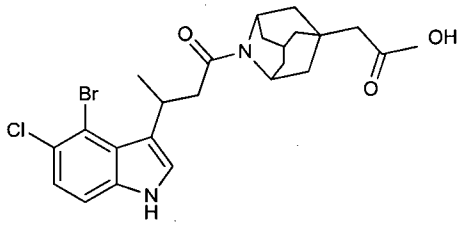


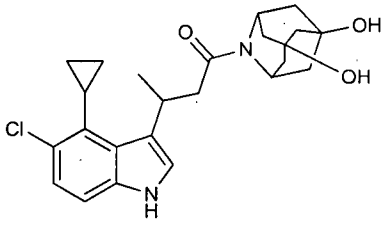


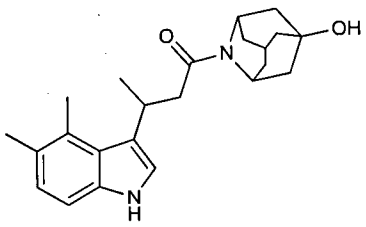


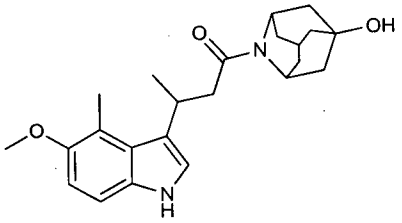


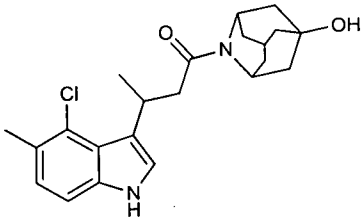


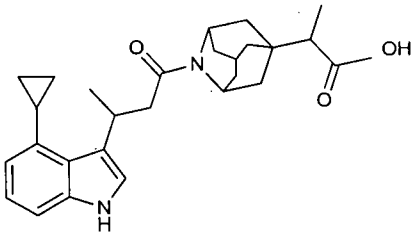


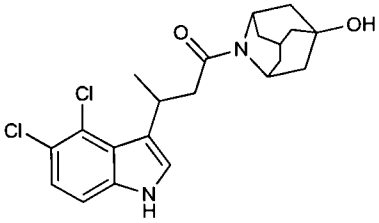


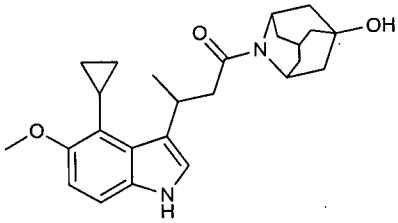


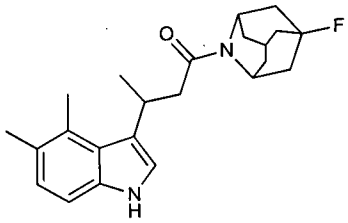


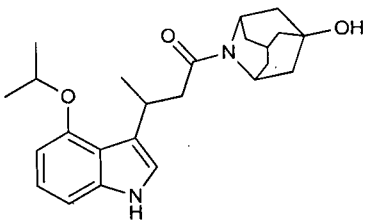


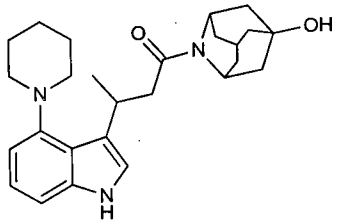


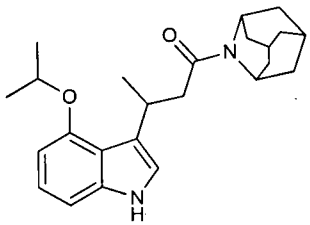


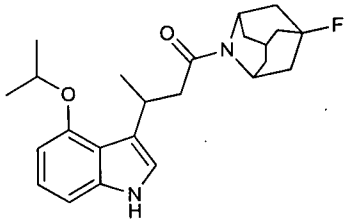


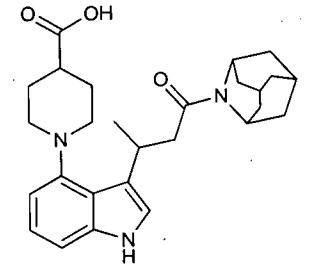


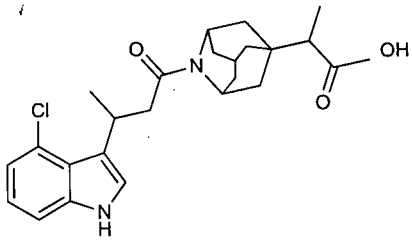


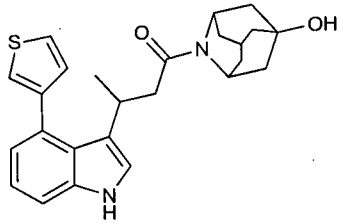


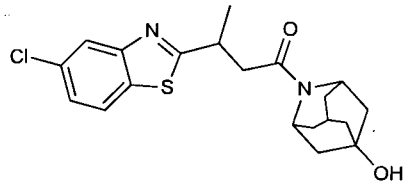


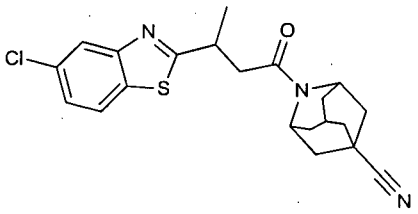


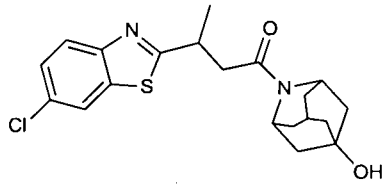


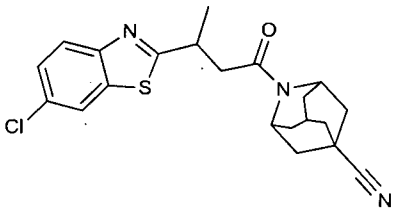


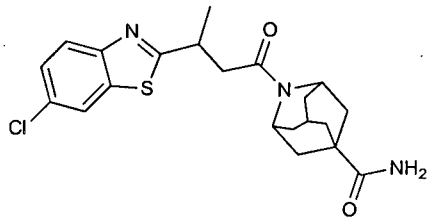


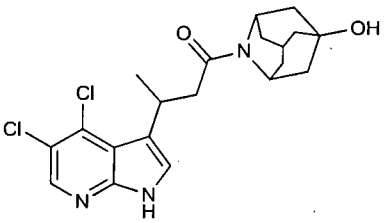


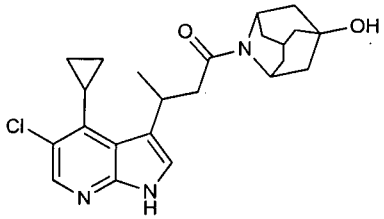


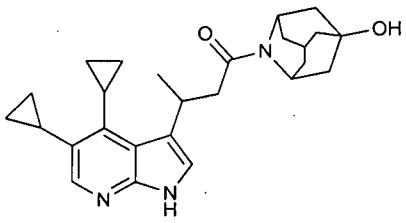


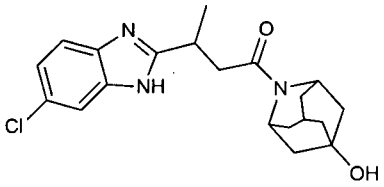


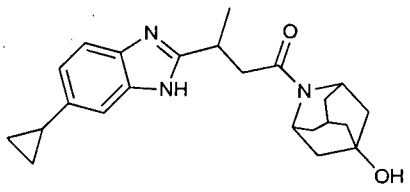


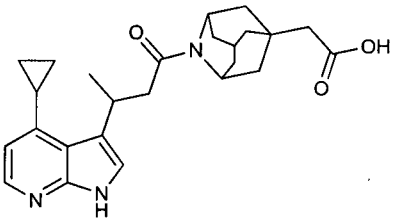


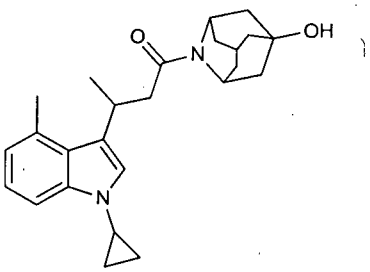


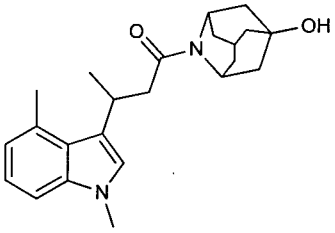


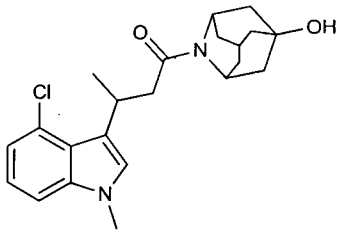


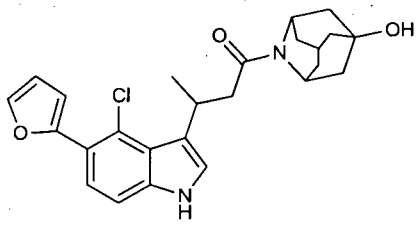


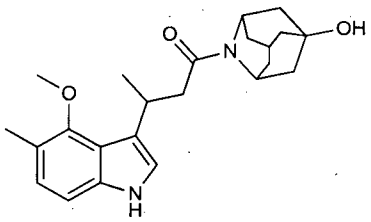


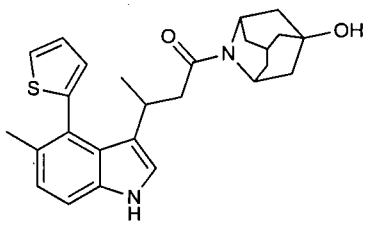


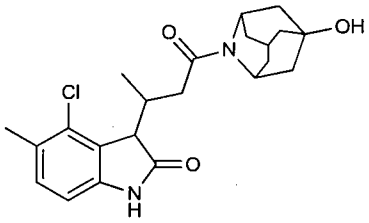


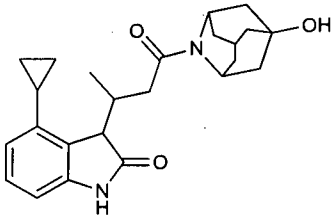


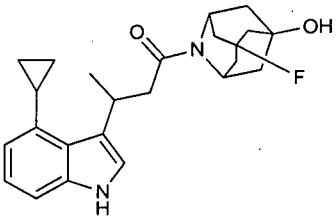


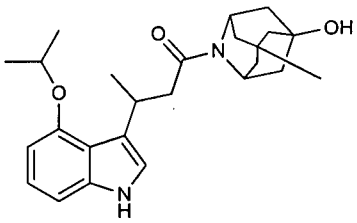


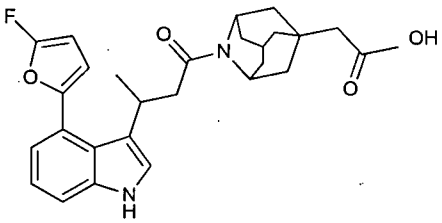


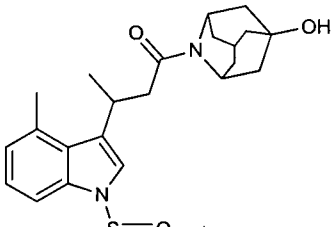


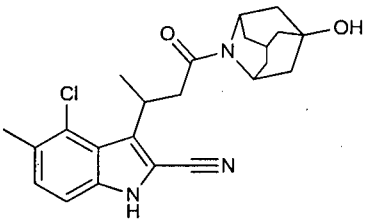


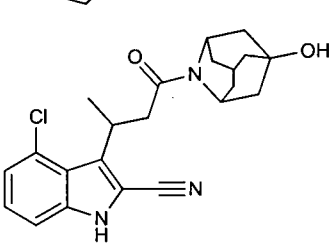


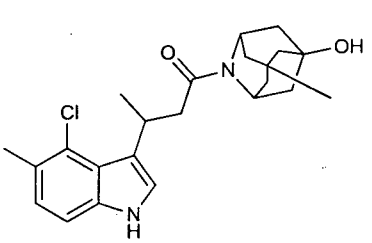


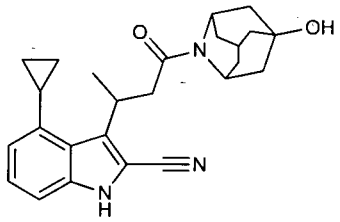


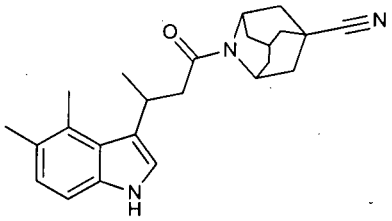


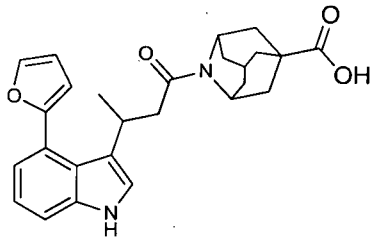


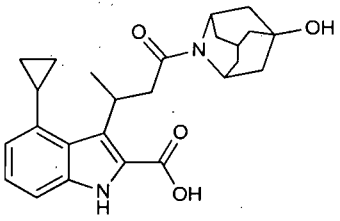


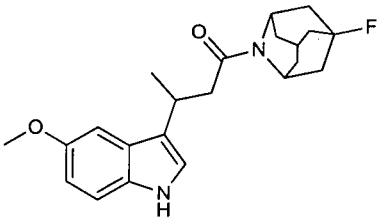


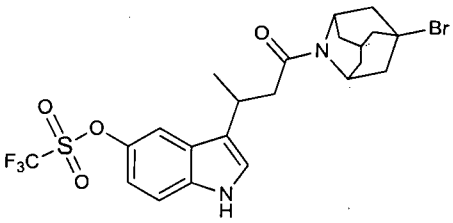


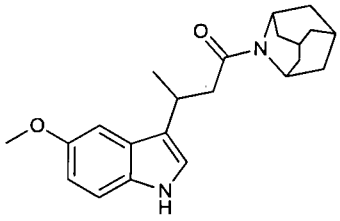


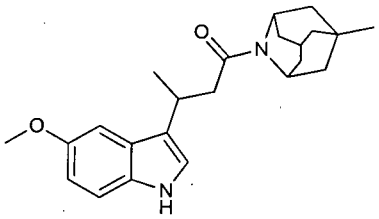


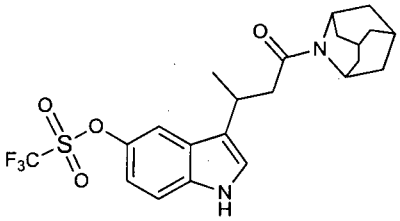


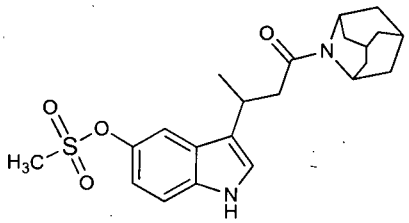


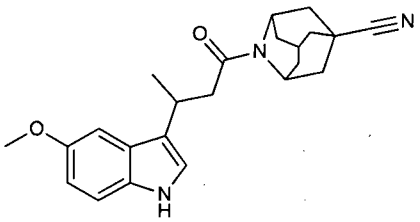


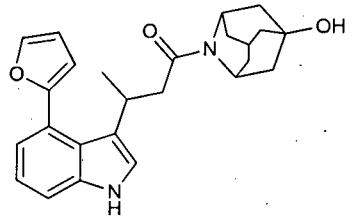


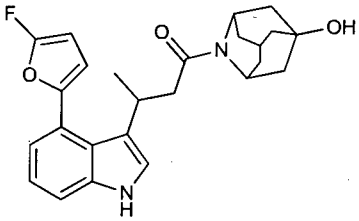


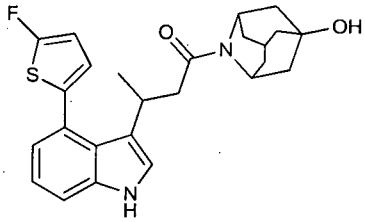


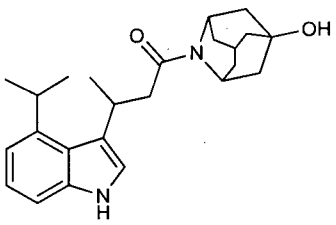
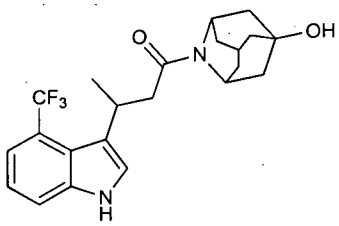
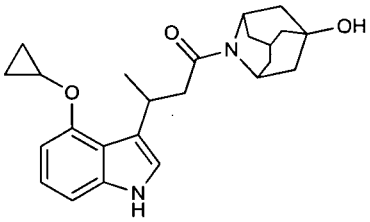
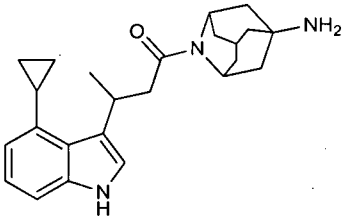
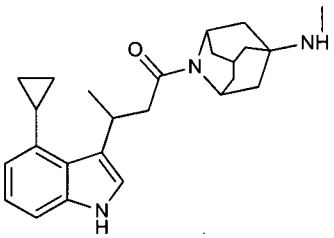
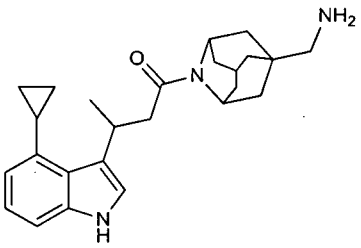
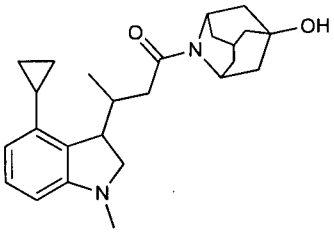
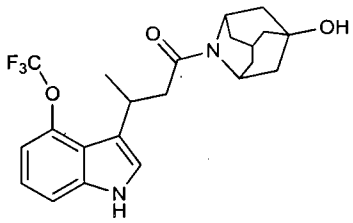
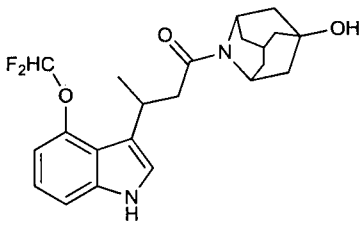
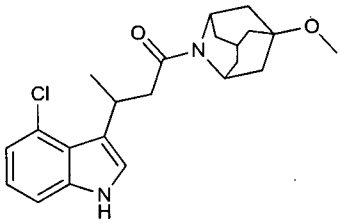
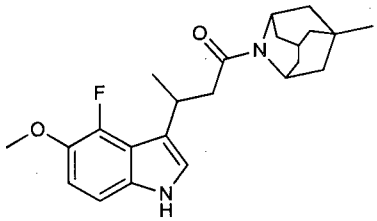
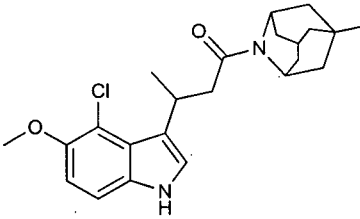
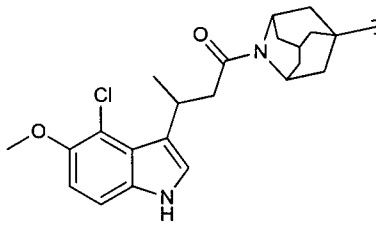
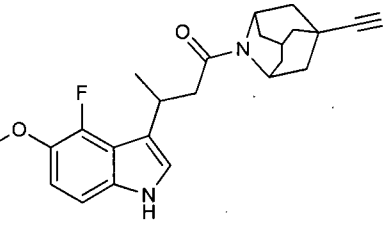




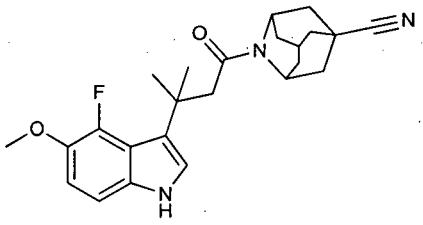


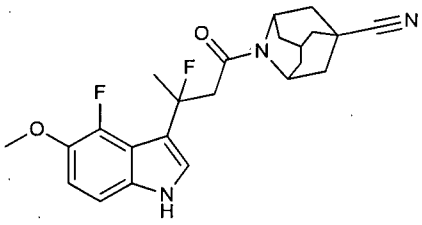


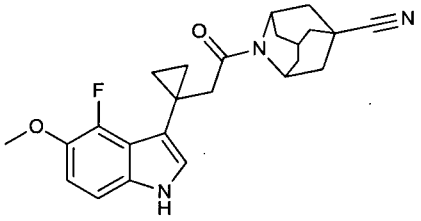


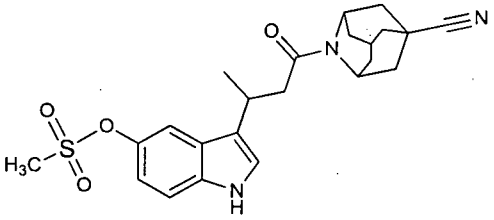















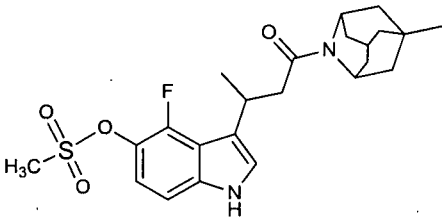


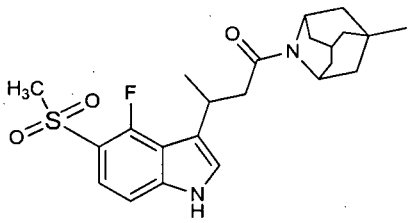


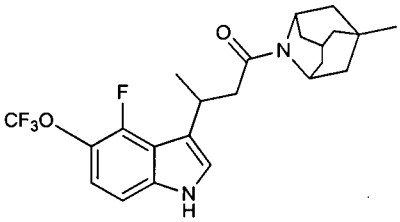


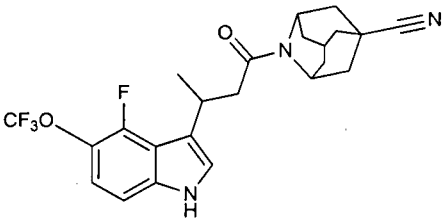


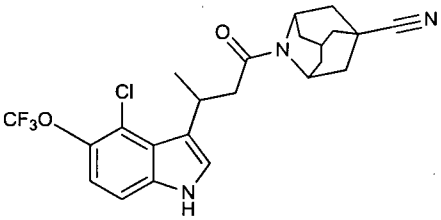


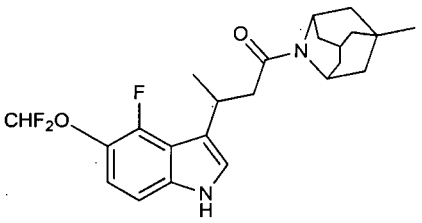


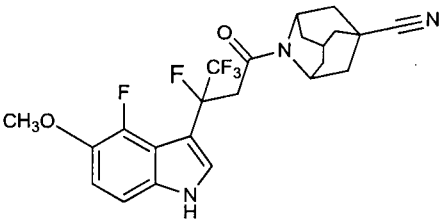


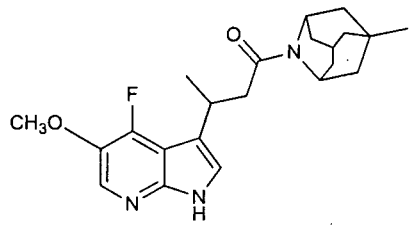


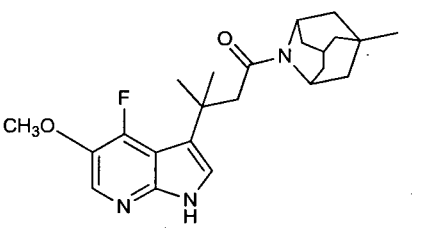


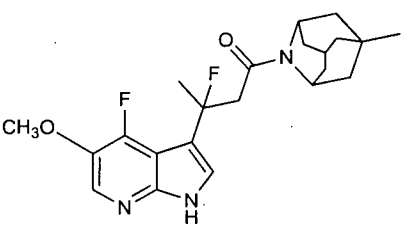






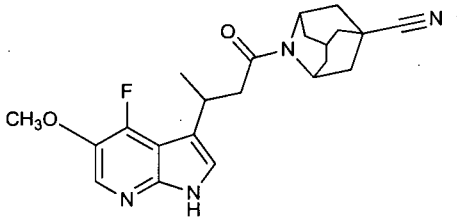


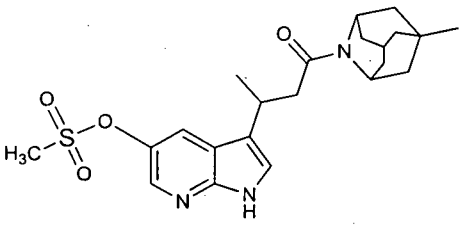


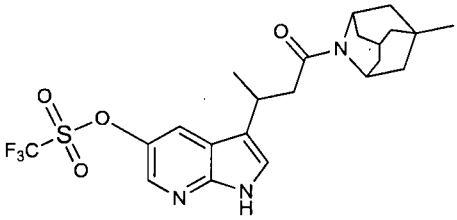


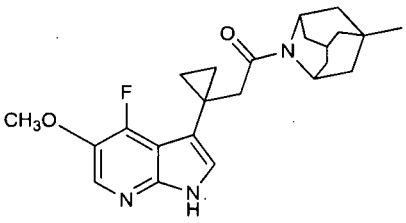


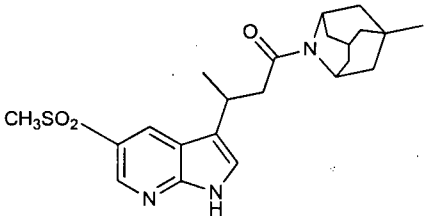


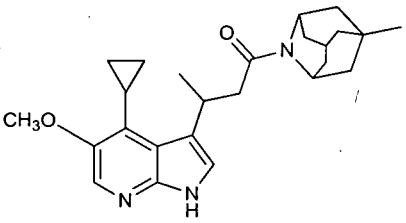


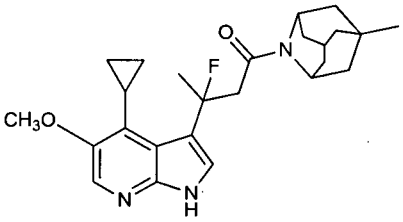


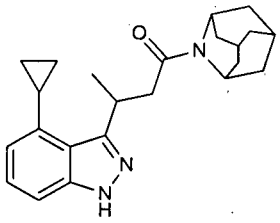


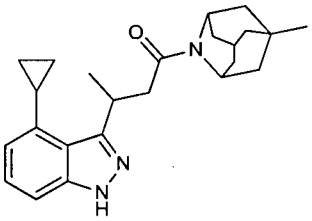


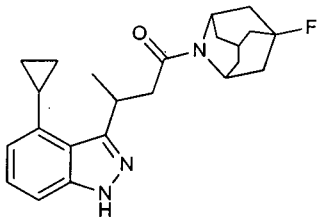


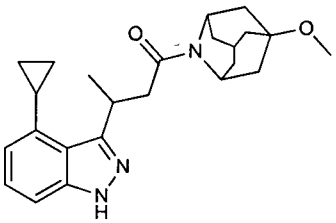


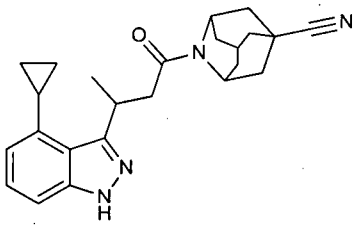


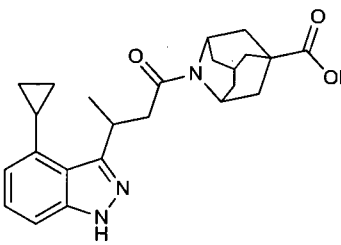


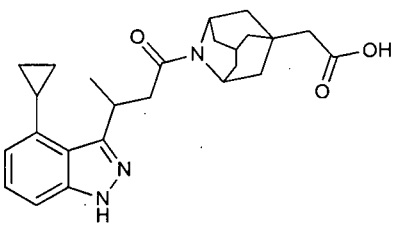


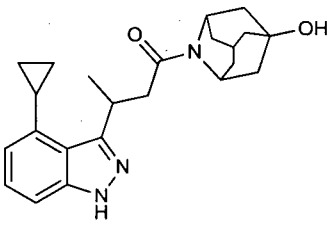
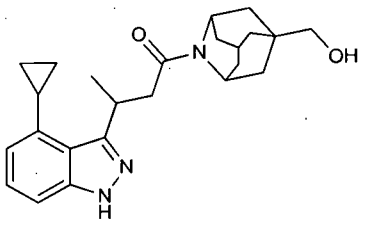
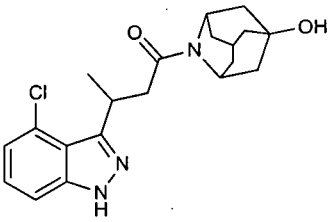
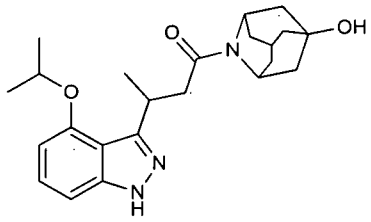
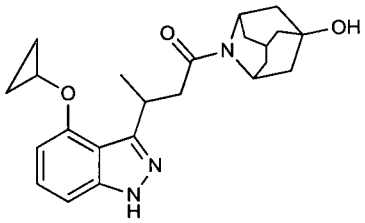
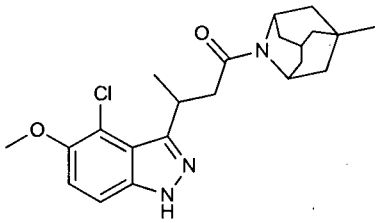
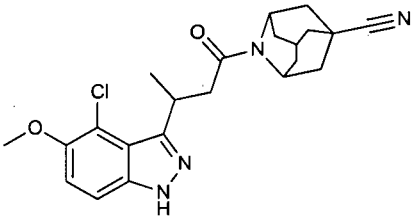
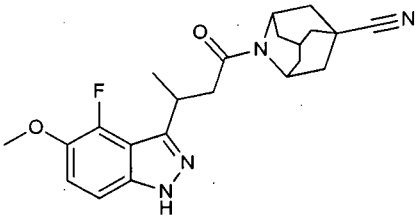
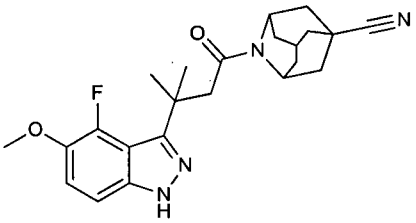
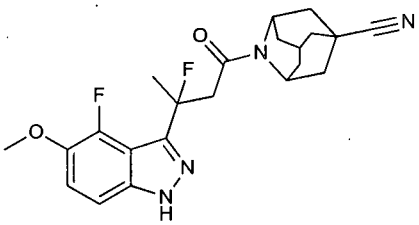
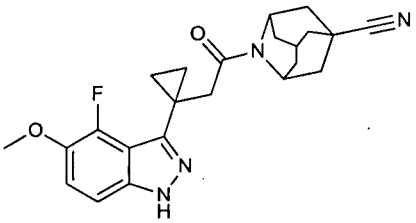
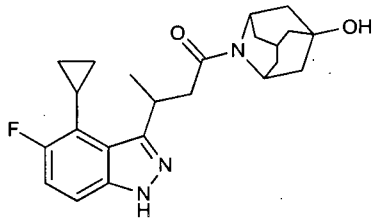
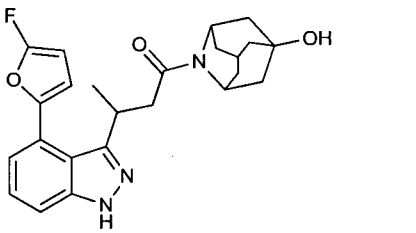
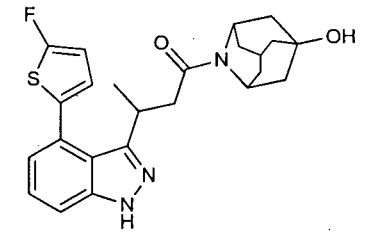


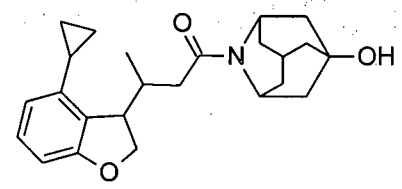
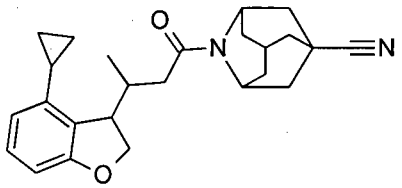
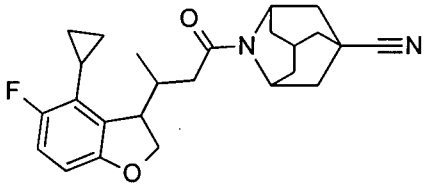
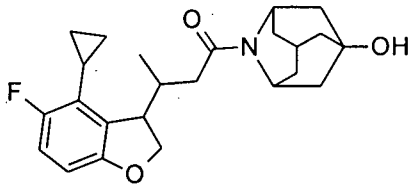
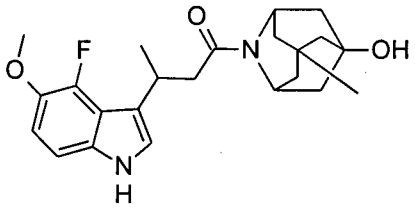
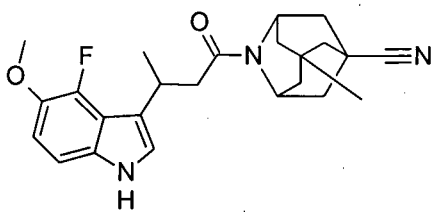
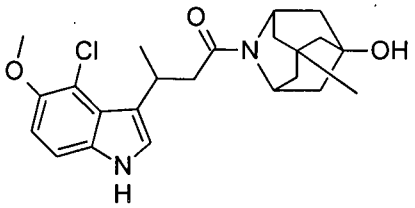
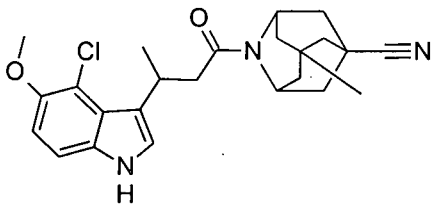
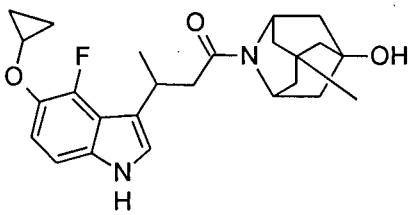
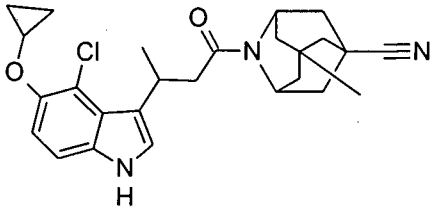
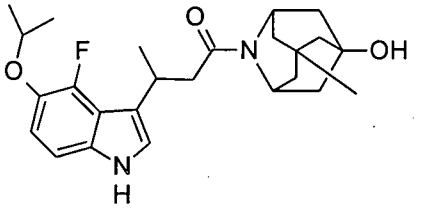
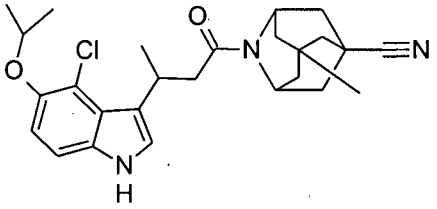
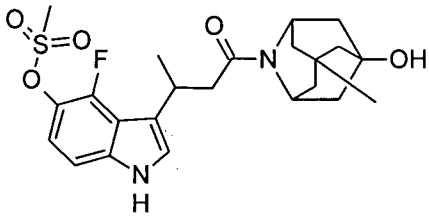
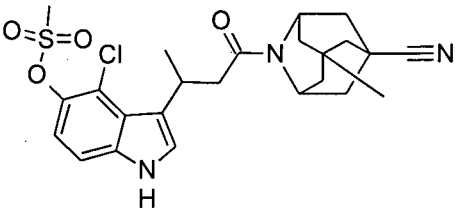
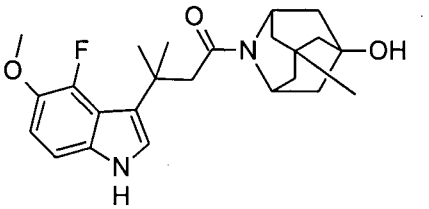
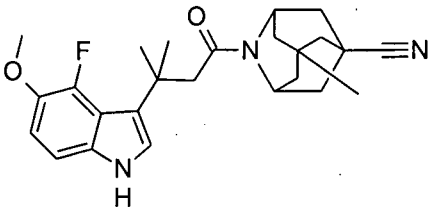


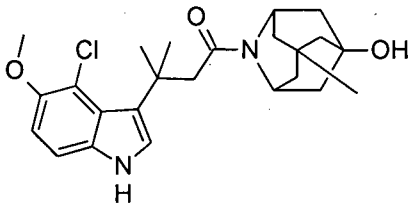
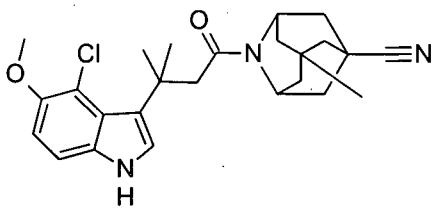
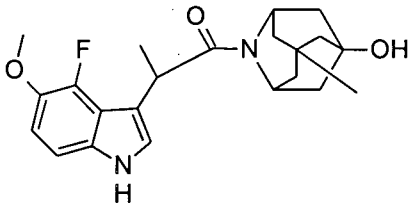
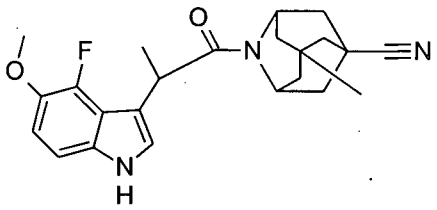
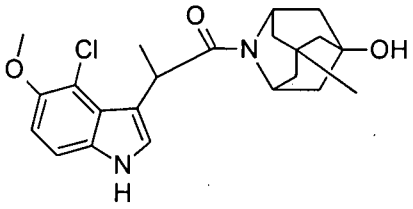
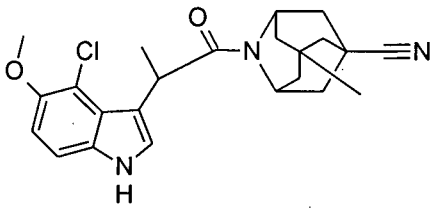
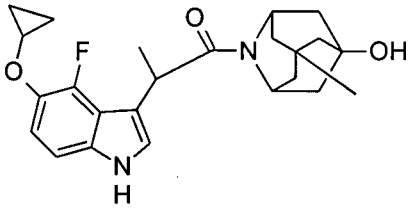
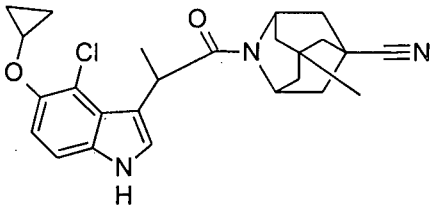
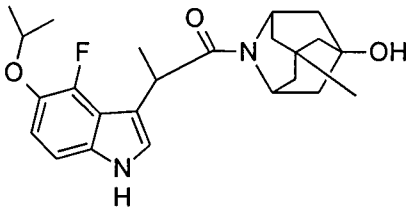
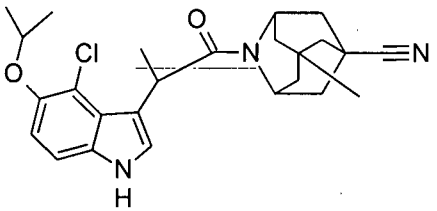
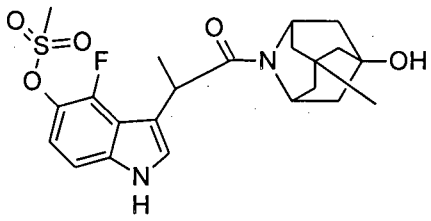
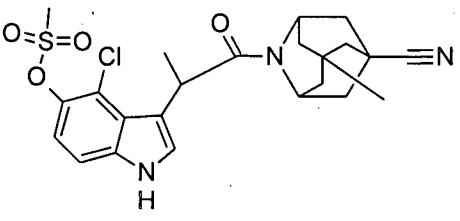
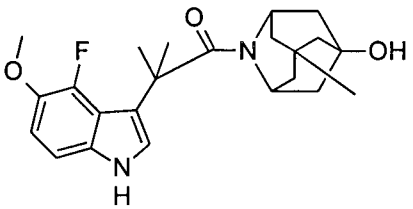
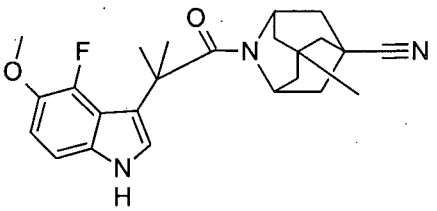


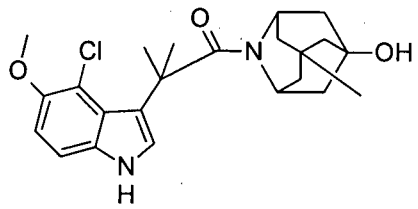
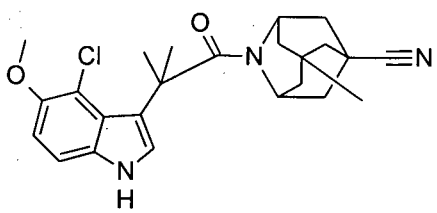
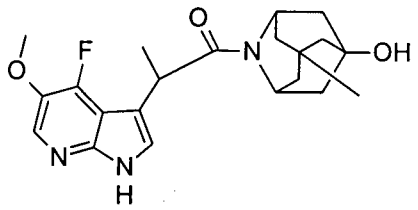
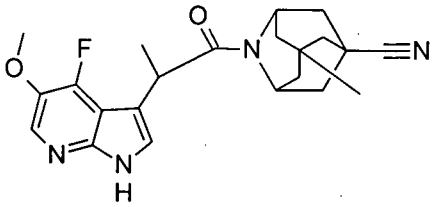
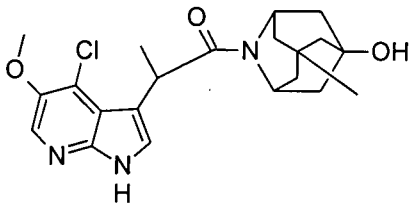
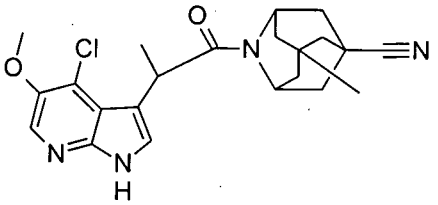
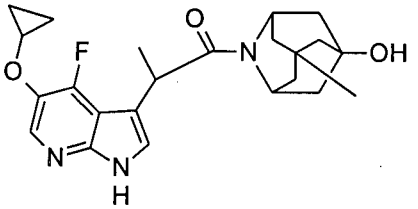
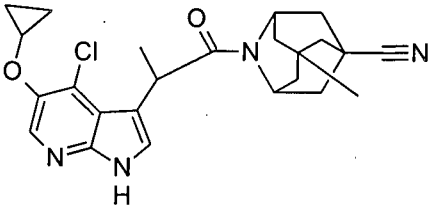
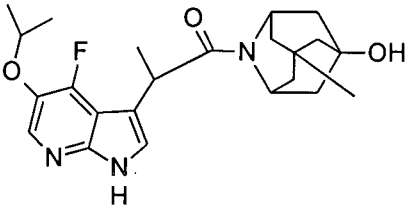
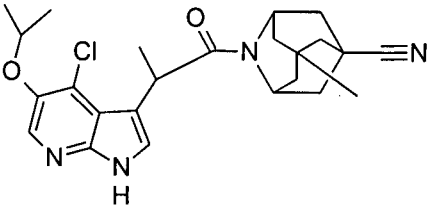
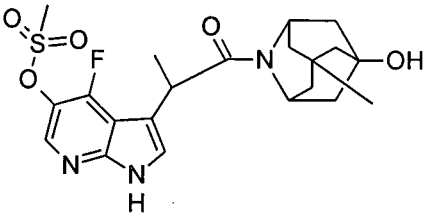
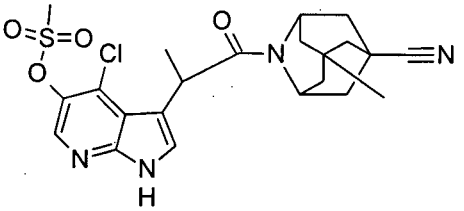
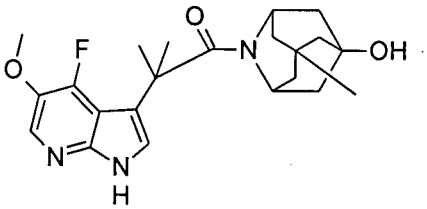
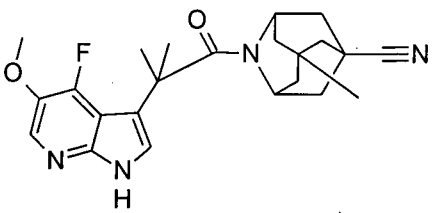


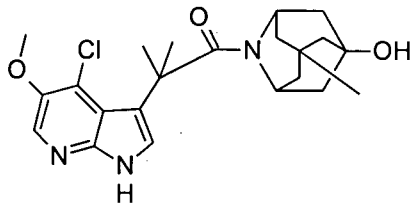
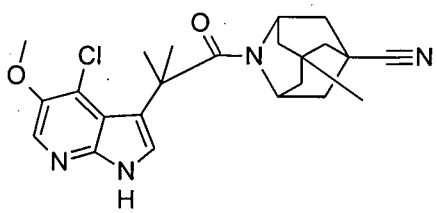
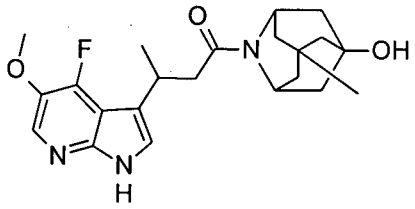
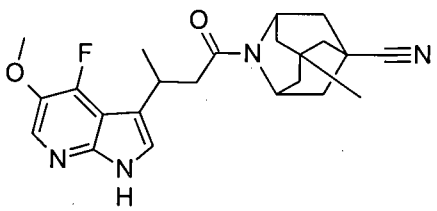
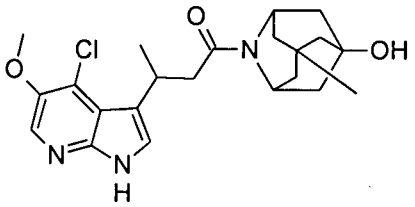
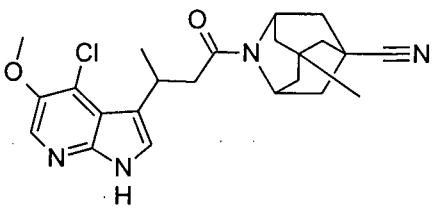
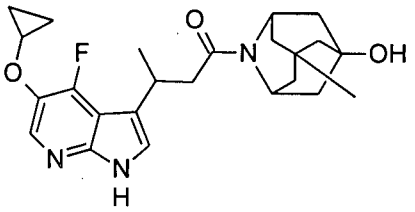
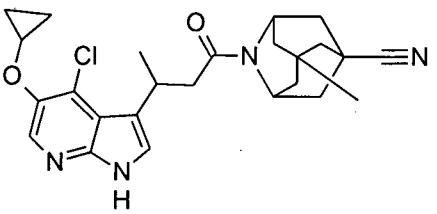
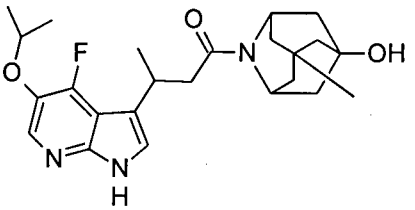
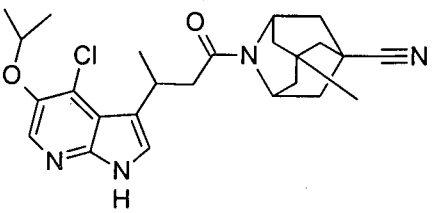
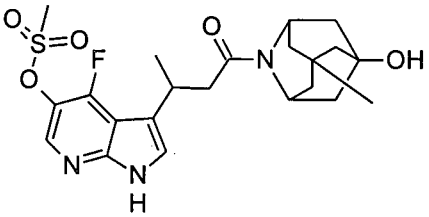
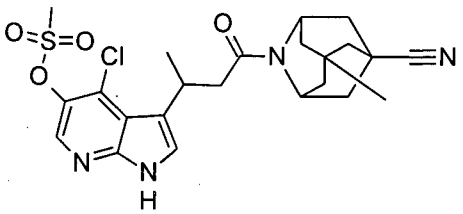
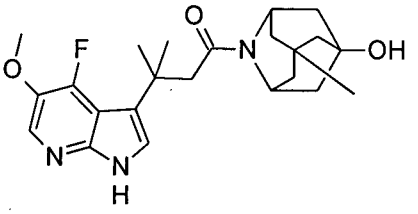
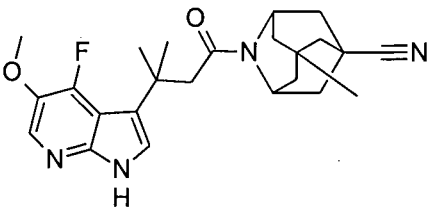


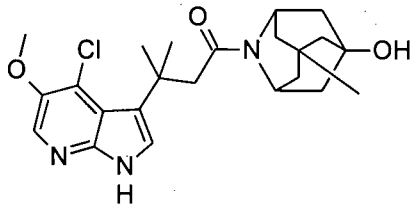















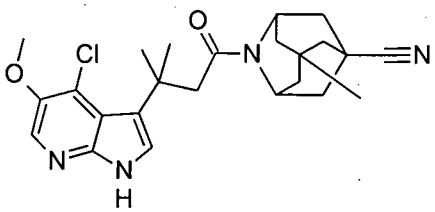

















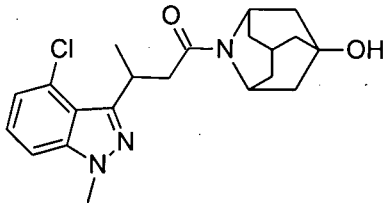















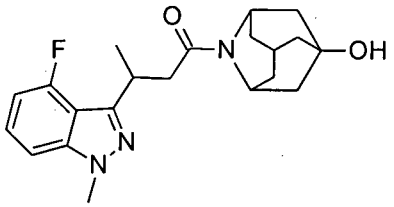















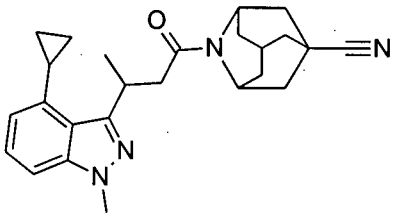















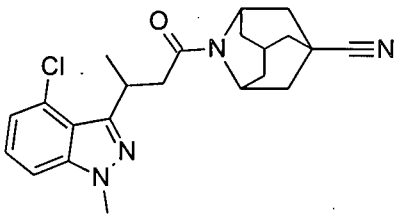


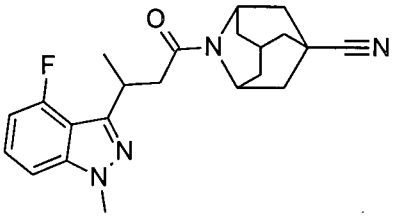


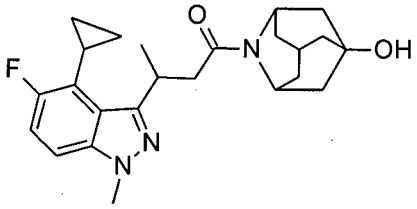


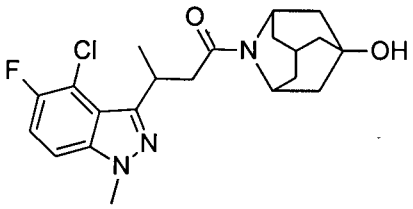


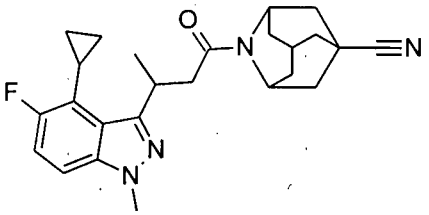


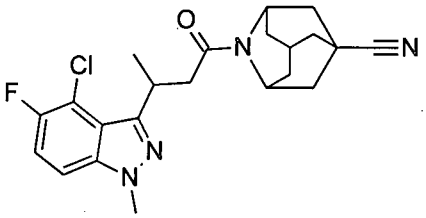


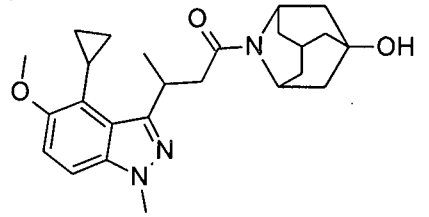


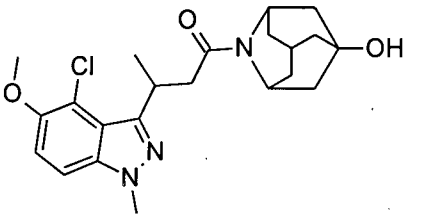


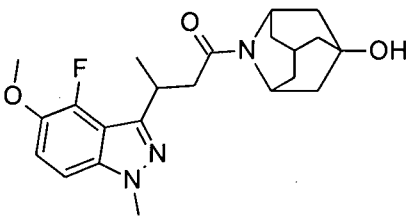






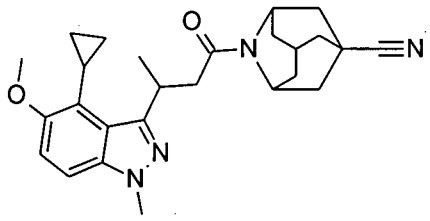
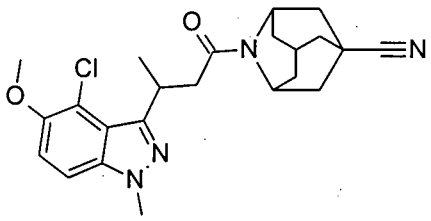
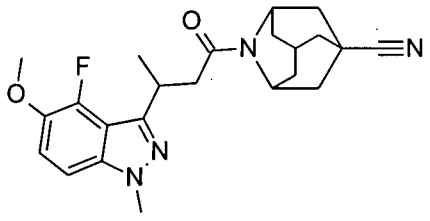
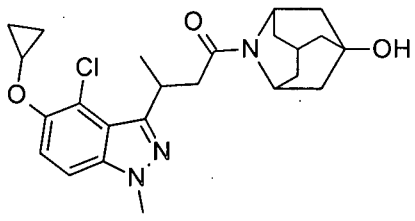
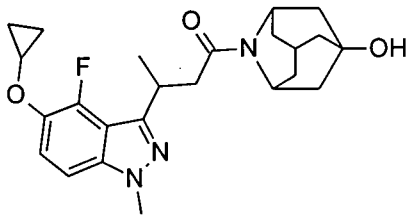
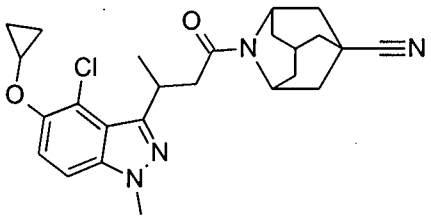
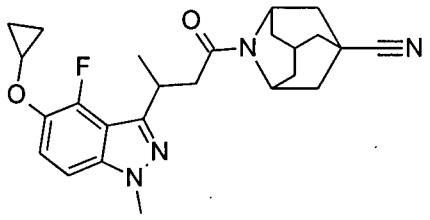
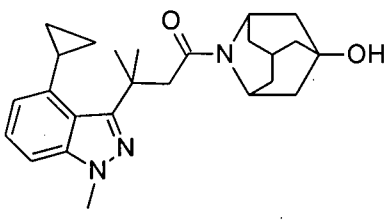
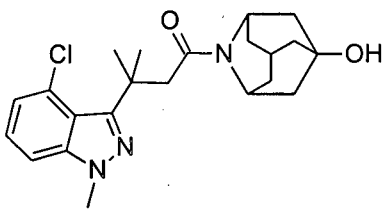
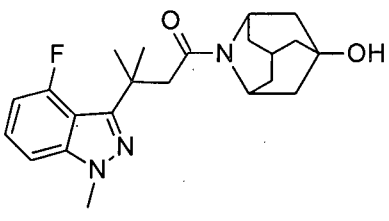
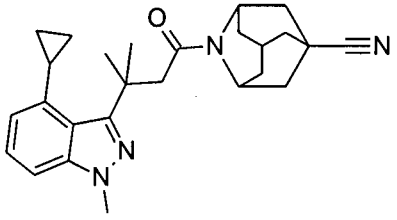
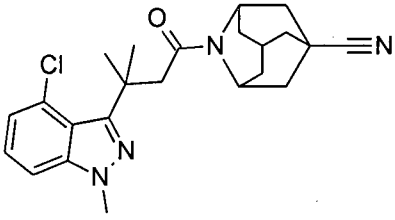
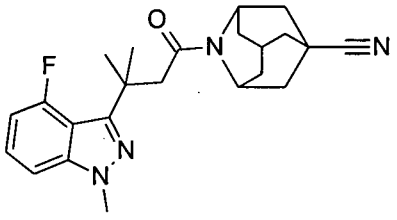
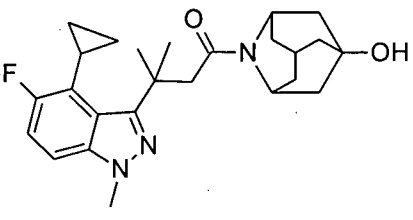


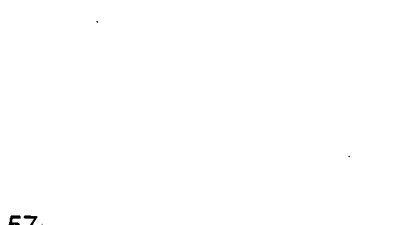


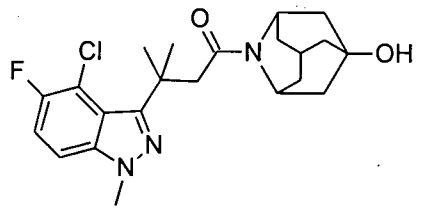
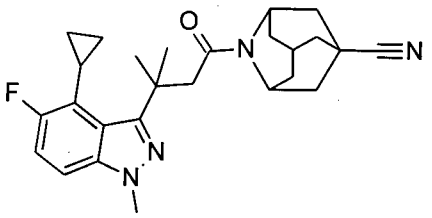
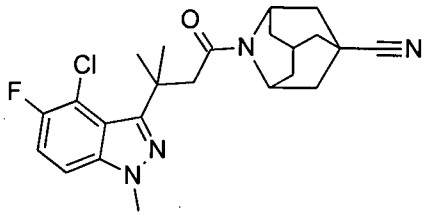
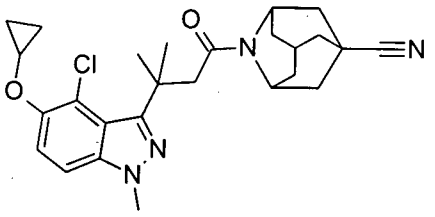
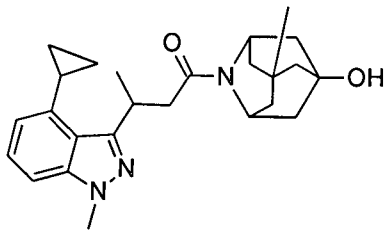
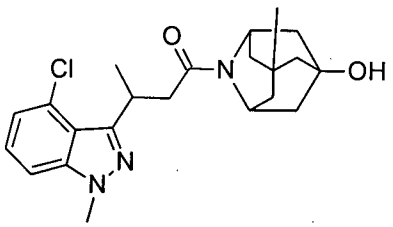
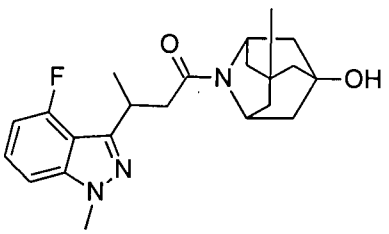
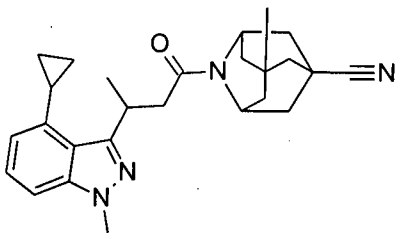
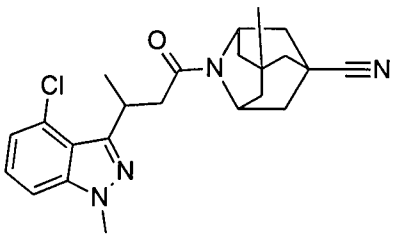
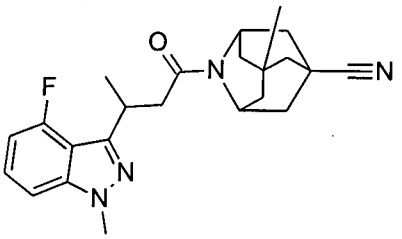
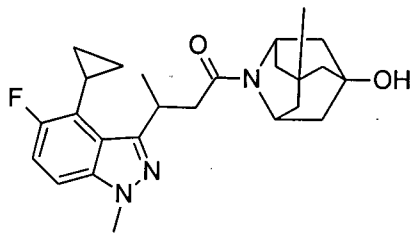
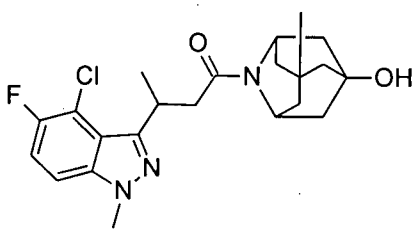
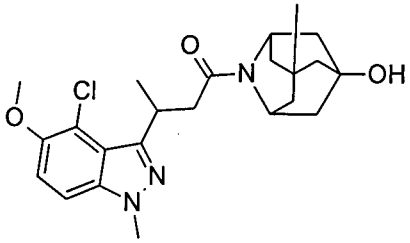
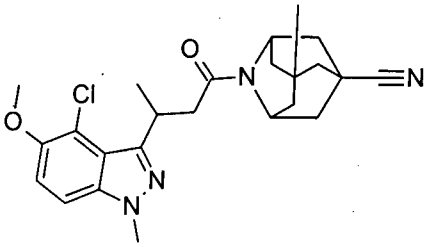


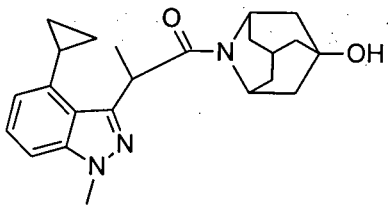
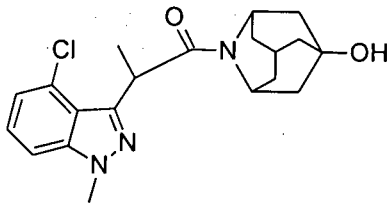
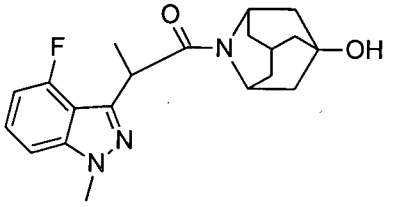
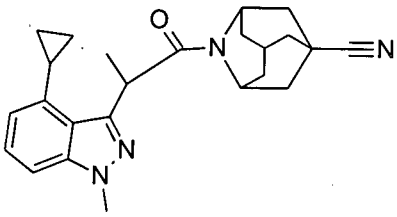
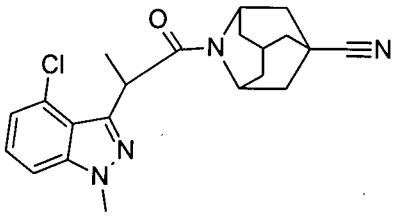
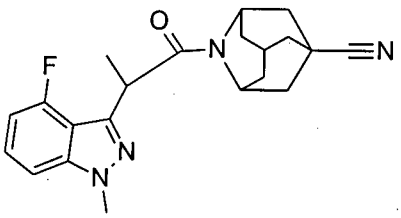
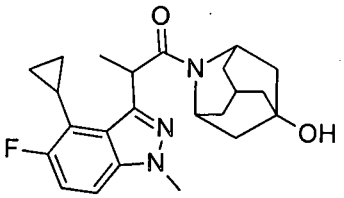
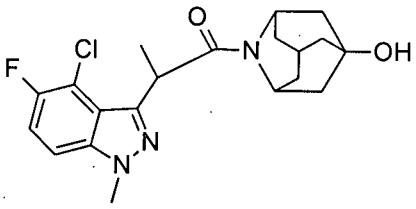
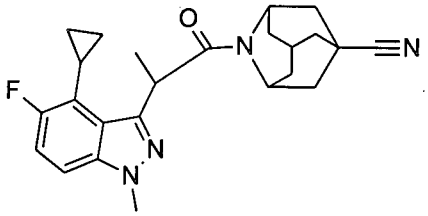
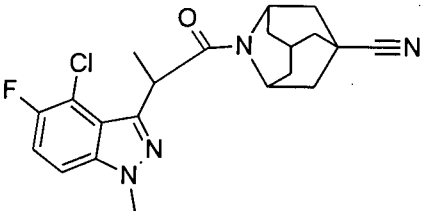
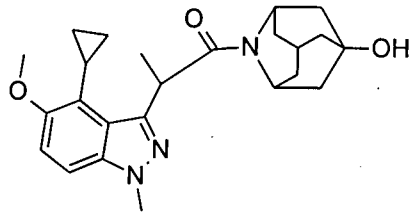
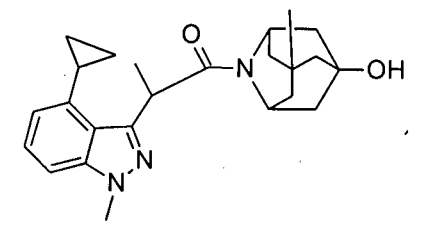


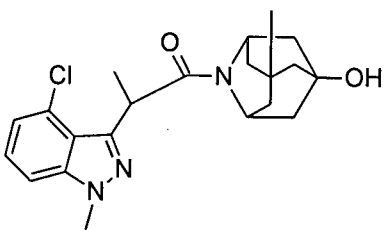
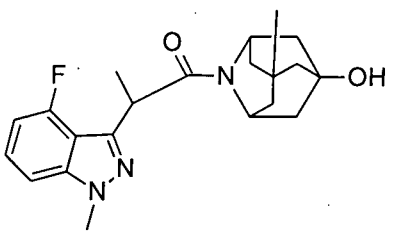


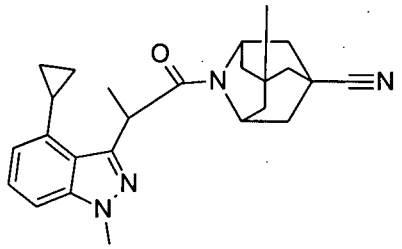
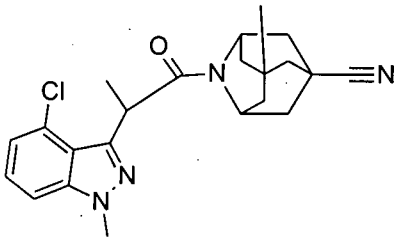
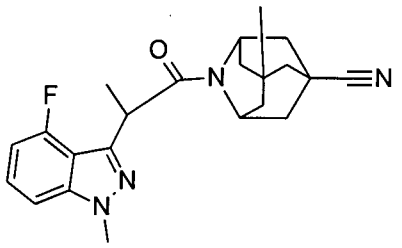
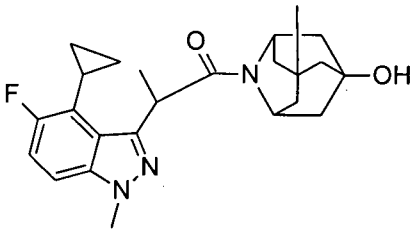
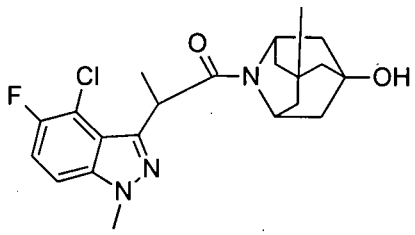
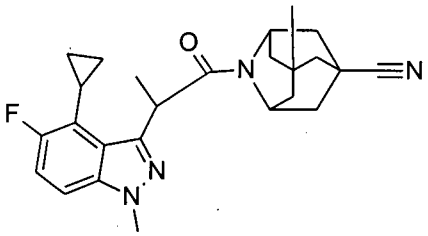
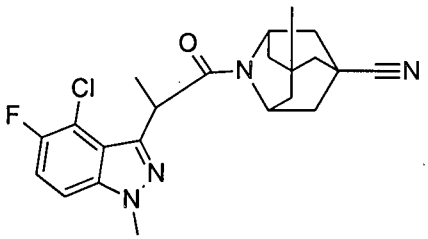
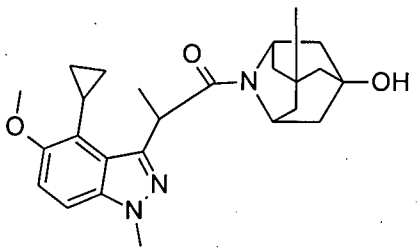
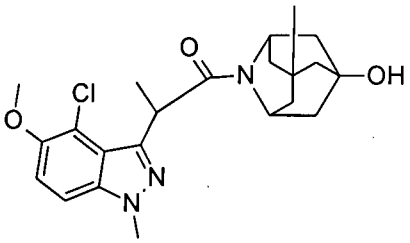
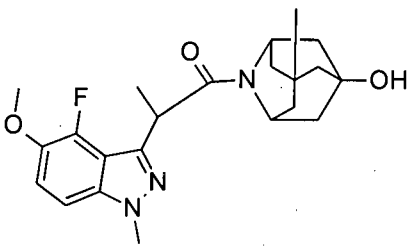
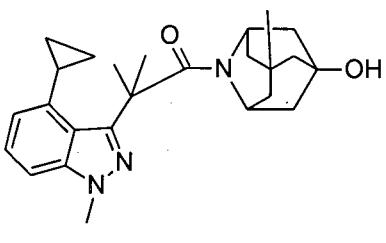
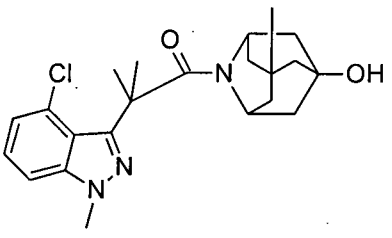
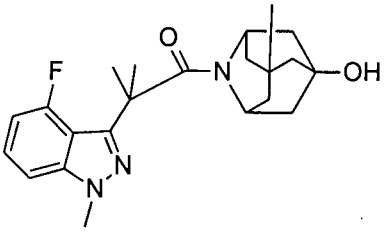
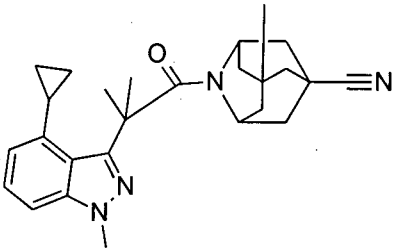

















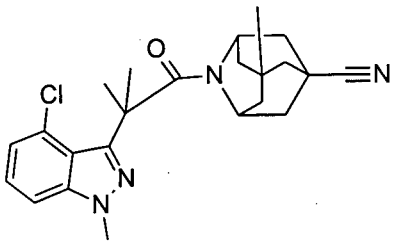
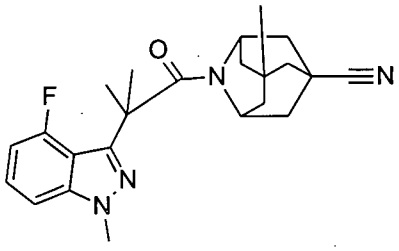
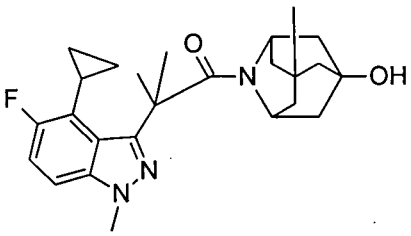
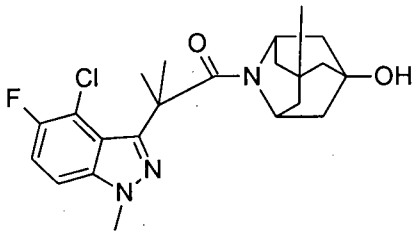
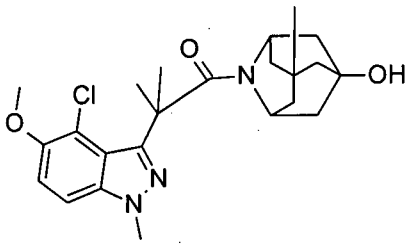
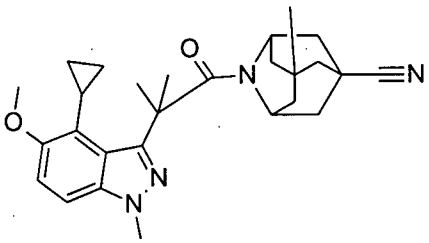
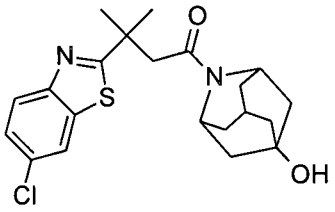
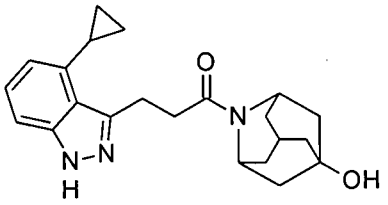
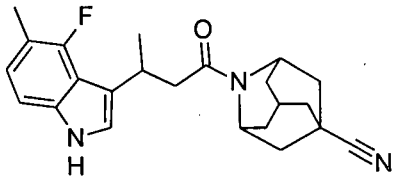
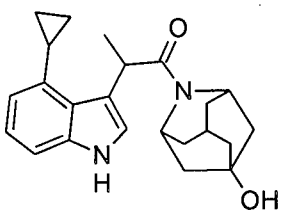
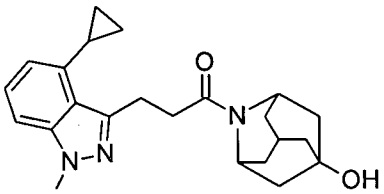
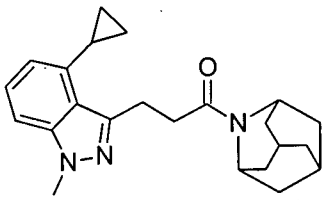
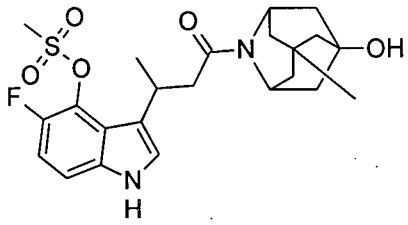
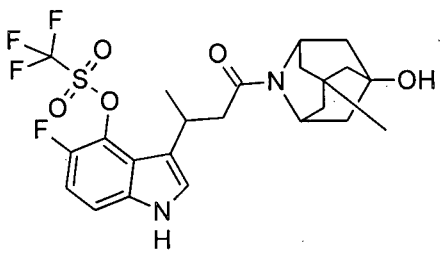















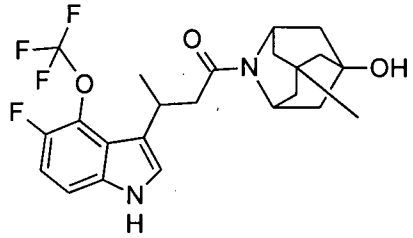
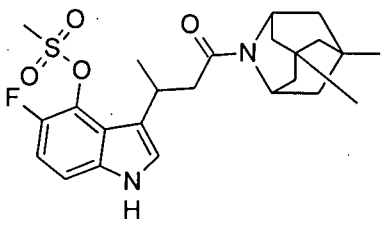
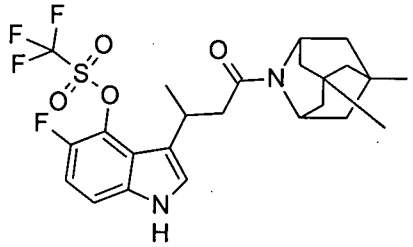
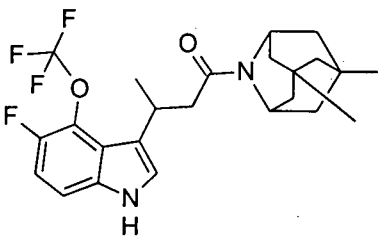
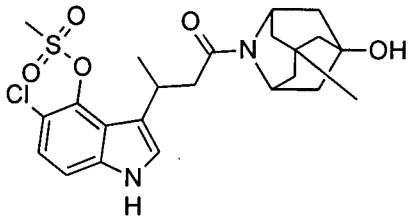
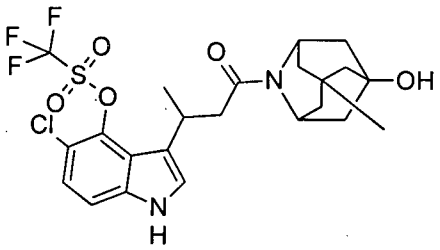
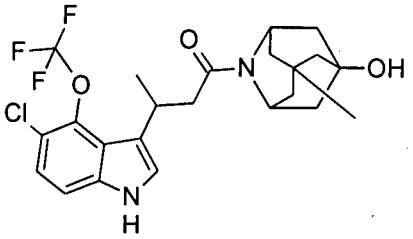
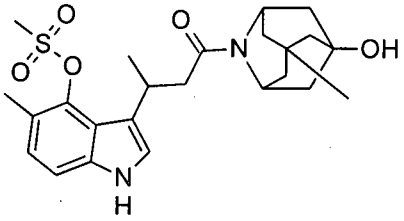
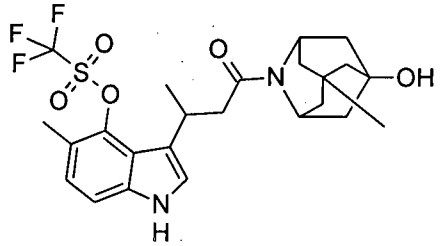
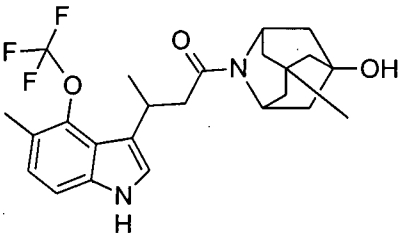
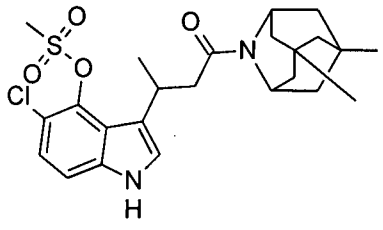
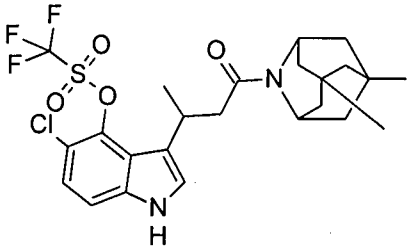
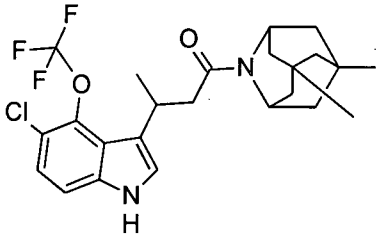
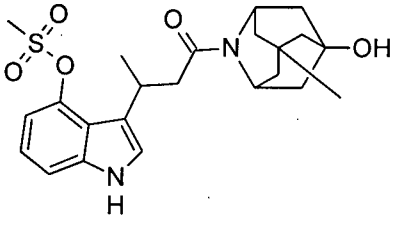













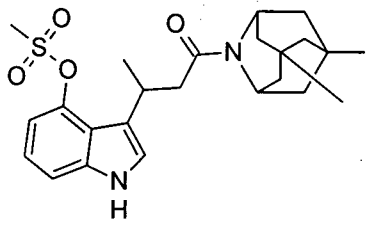



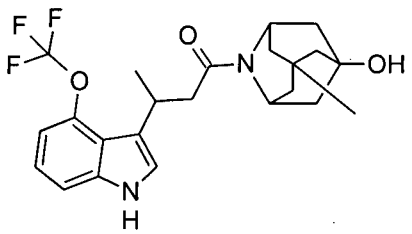















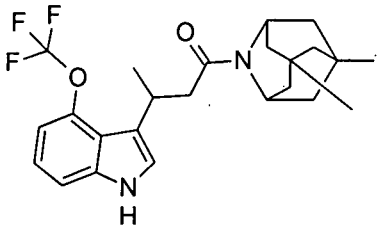


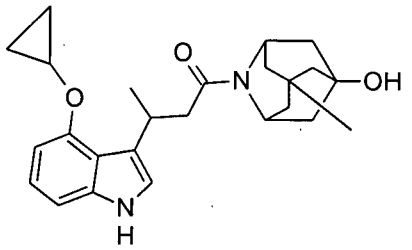















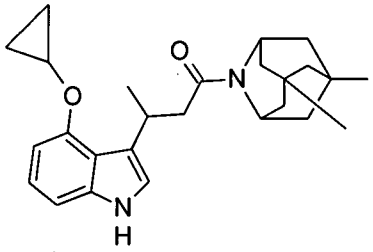















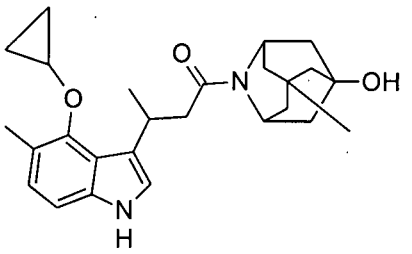


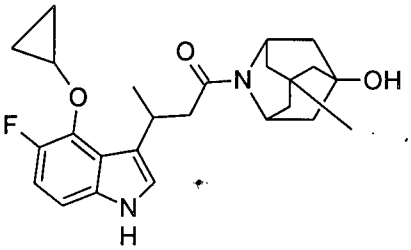


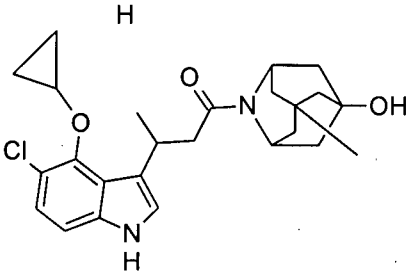


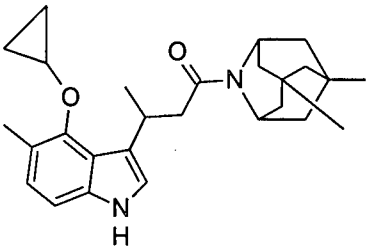


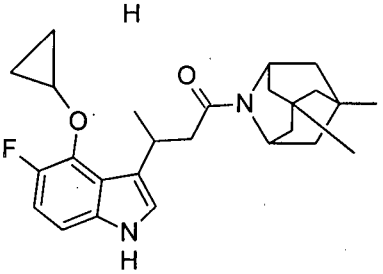


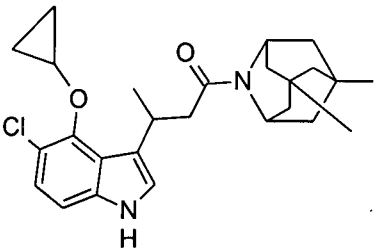


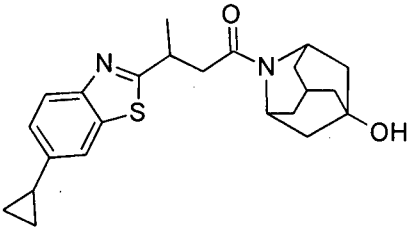


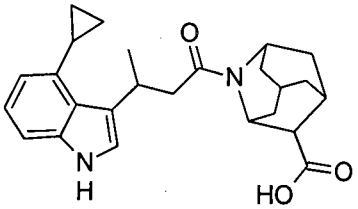


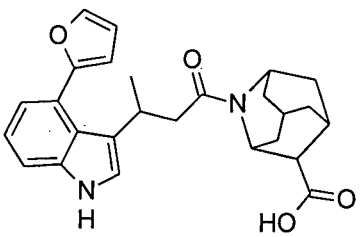


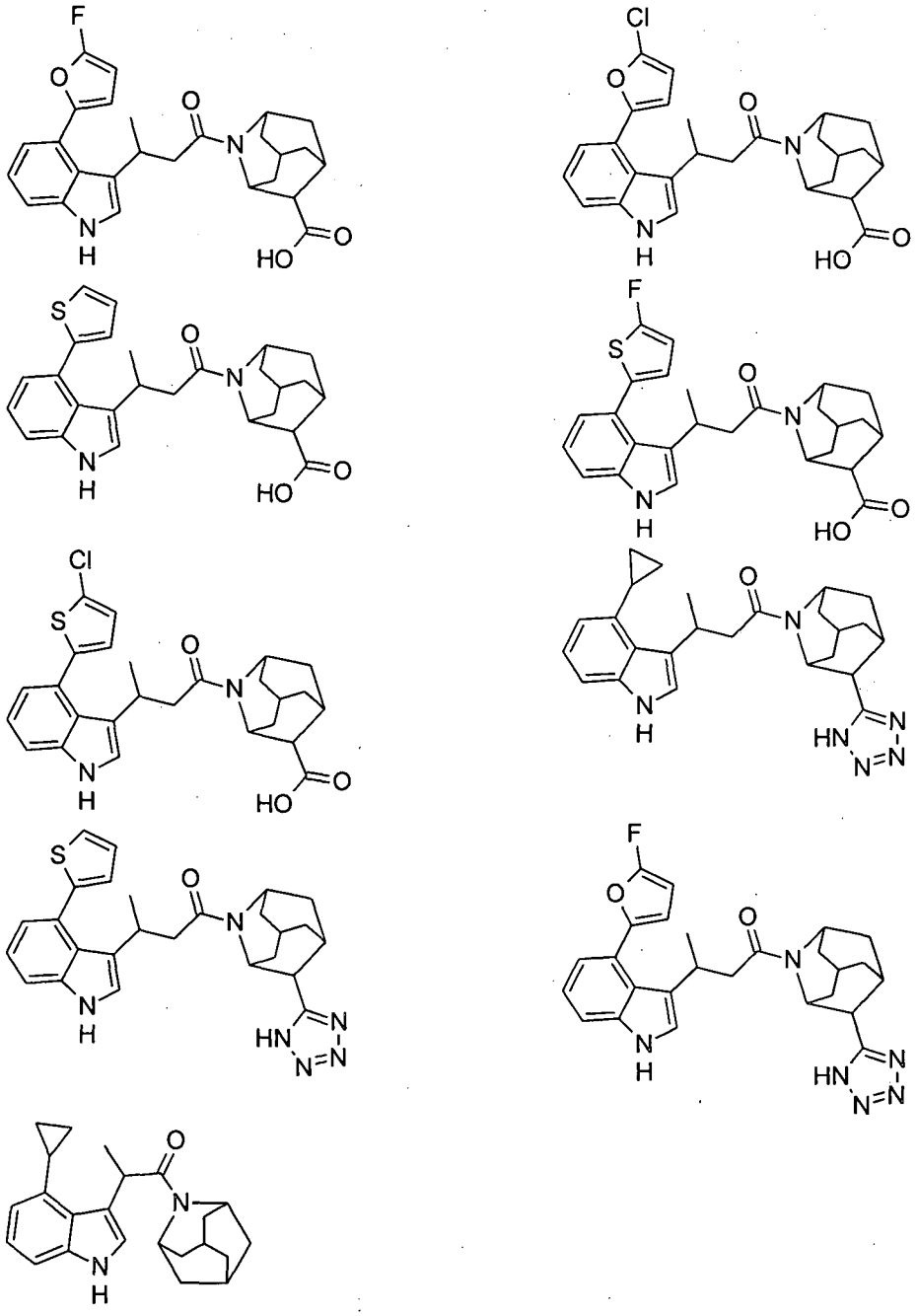












or pharmaceutically acceptable salt, isomer or prodrug thereof.

The compounds have the ability to inhibit 11β-HSD1. The ability to inhibit 11β-HSD1 may be a result of the compounds acting directly and solely on the 11β-HSD1 to modulate/potentiate biological activity. However, it is understood that the compounds may also act at least partially on other factors associated with 11β-HSD1 activity.

The inhibition of 11β-HSD1 may be carried out in any of a number of ways known in the art. For example if inhibition of 11β-HSD1 *in vitro* is desired an appropriate amount of the compound may be added to a solution containing the 11β-HSD1. In circumstances where it is desired to inhibit 11β-HSD1 in a mammal, the inhibition of the 11β-HSD1 typically involves administering the compound to a mammal containing the 11β-HSD1.

Accordingly the compounds may find a multiple number of applications in which their ability to inhibit 11β-HSD1 enzyme of the type mentioned above can be utilised.

Accordingly compounds of the invention would be expected to have useful therapeutic properties especially in relation to diabetes, hyperglycemia, low glucose tolerance, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, obesity, abdominal obesity, glaucoma, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, retinopathy, nephropathy, neuropathy, osteoporosis, osteoarthritis, dementia, depression, neurodegenerative disease, psychiatric disorders, Cushing's Disease, Cushing's syndrome, virus diseases, and inflammatory diseases.

Administration of compounds within Formula (I) to humans can be by any of the accepted modes for enteral administration such as oral or rectal, or by parenteral administration such as subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal routes. Injection can be bolus or via constant or intermittent infusion. The active compound is typically included in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and in an amount sufficient to deliver to the patient a therapeutically effective dose. In various embodiments the activator compound may be selectively toxic or more toxic to rapidly proliferating cells, e.g. cancerous tumours, than to normal cells.

In using the compounds of the invention they can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable. One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected, the condition to be treated, the stage of the condition to be treated and other relevant circumstances. We refer the reader to Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995) for further information.

The compounds of the present invention can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition in combination with a pharmaceutically acceptable carrier,

diluent or excipient. The compounds of the invention, while effective themselves, are typically formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable salts as these forms are typically more stable, more easily crystallised and have increased solubility.

The compounds are, however, typically used in the form of pharmaceutical compositions which are formulated depending on the desired mode of administration. As such in some embodiments the present invention provides a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient. The compositions are prepared in manners well known in the art.

The invention in other embodiments provides a pharmaceutical pack or kit comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of the pharmaceutical compositions of the invention. In such a pack or kit can be found a container having a unit dosage of the agent(s). The kits can include a composition comprising an effective agent either as concentrates (including lyophilized compositions), which can be diluted further prior to use or they can be provided at the concentration of use, where the vials may include one or more dosages. Conveniently, in the kits, single dosages can be provided in sterile vials so that the physician can employ the vials directly, where the vials will have the desired amount and concentration of agent(s). Associated with such container(s) can be various written materials such as instructions for use, or a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration.

The compounds of the invention may be used or administered in combination with one or more additional drug(s) for the treatment of the disorder/diseases mentioned. The components can be administered in the same formulation or in separate formulations. If administered in separate formulations the compounds of the invention may be administered sequentially or simultaneously with the other drug(s).

In addition to being able to be administered in combination with one or more additional drugs, the compounds of the invention may be used in a combination therapy. When this is done the compounds are typically administered in combination with each other. Thus one or more of the compounds of the invention may be administered either simultaneously (as a combined preparation) or sequentially in order to achieve a desired effect. This is especially desirable where the therapeutic profile of each compound is different such that the combined effect of the two drugs provides an improved therapeutic result.

Pharmaceutical compositions of this invention for parenteral injection comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil), and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preservative, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of micro-organisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents such as sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents that delay absorption such as aluminium monostearate and gelatin.

If desired, and for more effective distribution, the compounds can be incorporated into slow release or targeted delivery systems such as polymer matrices, liposomes, and microspheres.

The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions that can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium just prior to use.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f)

absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used include polymeric substances and waxes.

The active compounds can also be in microencapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethyl formamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminium metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, and mixtures thereof.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include powders, patches, sprays, ointments and inhalants. The active compound is mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives, buffers, or propellants which may be required.

The amount of compound administered will preferably treat and reduce or alleviate the condition. A therapeutically effective amount can be readily determined by an attending diagnostician by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the therapeutically effective amount a number of factors are to be considered including but not limited to, the species of animal, its size, age and general health, the specific condition involved, the severity of the condition, the response of the patient to treatment, the particular compound administered, the mode of administration, the bioavailability of the preparation administered, the dose regime selected, the use of other medications and other relevant circumstances.

A preferred dosage will be a range from about 0.01 to 300 mg per kilogram of body weight per day. A more preferred dosage will be in the range from 0.1 to 100 mg per kilogram of body weight per day, more preferably from 0.2 to 80 mg per kilogram of body weight per day, even more preferably 0.2 to 50 mg per kilogram of body weight per day. A suitable dose can be administered in multiple sub-doses per day.

The compound of the invention may also be administered in combination with (or simultaneously or sequentially with) an adjuvant to increase compound performance. Suitable adjuvants may include (a) dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitors; (b) insulin sensitizing agents; (iv) biguanides; (c) insulin and insulin mimetics; (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues; (e) alpha-glucosidase inhibitors; and (f) GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists. The adjuvants may be part of the same composition, or the adjuvants may be administered separately (either simultaneously or sequentially). The order of the administration of the composition and the adjuvant will generally known to the medical practitioner involved and may be varied.

SYNTHESIS OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

The agents of the various embodiments may be prepared using the reaction routes and synthesis schemes as described below, employing the techniques available in the art using starting materials that are readily available. The preparation of particular compounds of the embodiments is described in detail in the following examples, but the artisan will recognize that the chemical reactions described may be readily adapted to prepare a number of other agents of the various embodiments. For example, the synthesis of non-exemplified compounds may be successfully performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g. by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. A list of suitable protecting groups in organic synthesis can be found in T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having applicability for preparing other compounds of the various embodiments.

Reagents useful for synthesizing compounds may be obtained or prepared according to techniques known in the art.

The symbols, abbreviations and conventions in the processes, schemes, and examples are consistent with those used in the contemporary scientific literature. Specifically but not meant as limiting, the following abbreviations may be used in the examples and throughout the specification.

- g (grams)
- L (liters)
- Hz (Hertz)
- mol (moles)
- RT (room temperature)
- min (minutes)
- MeOH (methanol)
- $CHCl_3$ (chloroform)
- DCM (dichloromethane)
- DMSO (dimethylsulfoxide)
- EtOAc (ethyl acetate)
- mg (milligrams)

- mL (milliliters)
- psi (pounds per square inch)
- mM (millimolar)
- MHz (megahertz)
- h (hours)
- TLC (thin layer chromatography)
- EtOH (ethanol)
- $CDCl_3$ (deuterated chloroform)
- HCl (hydrochloric acid)
- DMF (N, N-dimethylformamide)
- THF (tetrahydro furan)
- K_2CO_3 (potassium carbonate)
- Na_2SO_4 (sodium sulfate)
- RM (Reaction Mixture)

Unless otherwise indicated, all temperatures are expressed in°C (degree centigrade). All reactions conducted at room temperature unless otherwise mentioned.

All the solvents and reagents used are commercially available and purchased from Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem and Leonid Chemicals.

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AV 300. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm, δ units). Coupling constants are in units of hertz (Hz). Splitting patterns describe apparent multiplicities and are designated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), or br (broad).

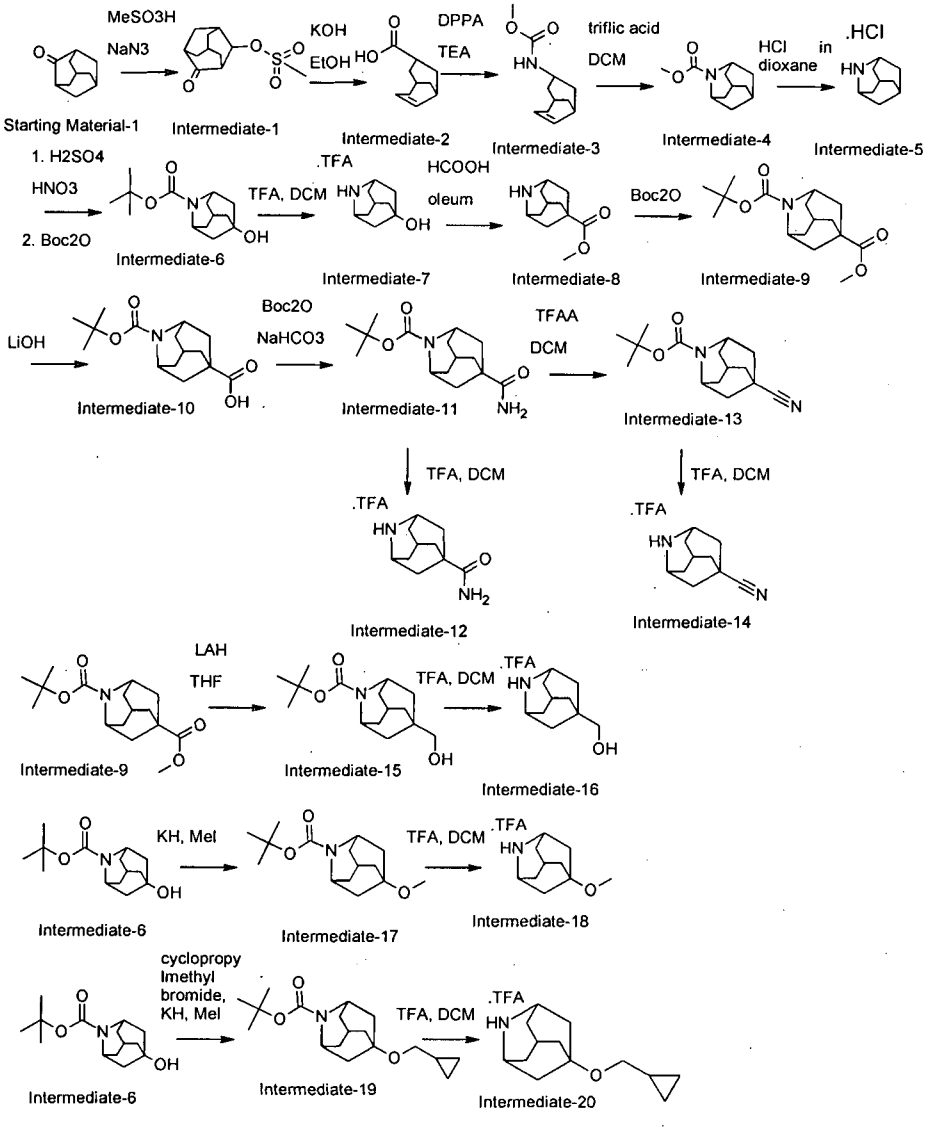
Mass spectra were obtained on single quadruple 6120 LCMS from Agilent technologies, using either atmospheric chemical ionization (APCI) or Electrospray ionization (ESI) or in the combination of these two sources.

All samples were run on SHIMADZU system with an LC-20 AD pump, SPD-M20A diode array detector, SIL-20A auto sampler.

SYNTHETIC SCHEME 1

One scheme for making certain compounds of the invention is shown in scheme 1 below.

Synthetic Scheme-1



Synthesis of 4-oxotricyclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl methanesulfonate (Intermediate-1):

A 1000mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with methanesulfonic acid (416.0 g, 4328.8 mmol) and Starting Material-1 (50.0g, 333 mmol). To this sodium azide (23.0g, 351 mmol) was added portion wise for 2 hours. Then reaction mixture was stirred at 20-25°C for 3 days. Upon completion of the reaction (reaction monitored by TLC), reaction mixture was quenched with ice-water (3000 mL) and extracted with ethyl acetate (1000X3 mL). The organic layer was washed with brine solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give title Intermediate-1 (54.0g, yield = 66%).

Synthesis of bicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxylic acid (Intermediate-2):

A 2000 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 1200 mL of ethanol and Intermediate-1 (54.0g, 221.3 mmol). Potassium hydroxide (84.0g, 150 mmol) was further added to this reaction mixture followed by addition of 950 mL of water. The reaction mixture was stirred at 110°C for 12 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was concentrated under vacuum. The resulted crude material was acidified with 1N HCl (pH = 2) and extracted with ethyl acetate (250 X 3 mL). The organic layer was washed with brine solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give Intermediate-2 (32.0g, yield = 88%).

Synthesis of methyl bicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ylcarbamate (Intermediate-3)

A 500mL RB flask fitted with magnetic stirrer under nitrogen atmosphere charged with toluene (100 mL), Intermediate-2 (16.0g, 96 mmol) and DPPA (28.8g, 105 mmol). Reaction mixture was cooled to 0° C, and then triethylamine (15.4 g, 143.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then reaction mixture was heated at 80°C for 8h and 12h at room temperature. To this 100 mL of methanol was added and refluxed for 12 hours. After the reaction, it was concentrated under vacuum. Obtained Crude was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N HCl, Saturated $NaHCO_3$ solution, brine solution and was then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. Crude material was purified by silica gel column chromatography eluting with 6% of EtOAc in to give Intermediate-3 (8.0g, yield = 42%).

Synthesis of methyl 2-azatricyclo [3.3.1.$1^{3,7}$]decane-2-carboxylate (Intermediate-4):

A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 50 mL of dichloromethane and Intermediate-3 (5.0 g, 25.6 mmol). To this reaction mixture, triflouromethane sulfonic acid (19.2g, 125.2 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 12 hours. After completion of reaction, the reaction mixture was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, brine solution and the reaction mass was dried over anhydrous sodium sulfate and was concentrated to give Intermediate-4 (4.3 g, yield = 86%).

Synthesis of 2-azatricyclo [3.3.1.$1^{3,7}$]decane (Intermediate-5):

A 50mL pressurized seal tube fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-4 (3.0g, 15mmol) in HCl containing 1,4-Dioxane (20 mL). Then the reaction mixture was stirred at 90°C for 8 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) it was

concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-5 (3.0g, yield = 100%).

Synthesis of tert-butyl 5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate (Intermediate-6):

A 250mL RB fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate 5 (3.0g, 21.6mmol), concentrated nitric acid (30 mL), and H_2SO_4 (5 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 12 hours. Upon completion of the reaction (reaction was monitored by LC-MS) reaction mixture was quenched with water and basified with sodium carbonate. The aqueous layer was washed with DCM (100 mL) and resulting aqueous layer was diluted with THF (200 mL) and cooled to 0°C. The pH of the mixture was adjusted to basic using Triethyl amine (5 mL). To this reaction mixture Boc-anhydride (6.0 g, 27.52 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Upon completion of the reaction (reaction was monitored by LC-MS) reaction mixture was extracted with Ethyl acetate (100 mL X 3). Combined organic layer was washed with water and brine and the reaction mass was dried over sodium sulfate. Organic layer was concentrated to obtain a crude intermediate which was then purified by silica gel column chromatography eluting with 40 % of EtOAc to give Intermediate-6 (2.5g, yield = 50%).

Synthesis of 2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (Intermediate-7):

A 100mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-6 (5.5g, 21.5 mmol) in DCM (30 mL). The reaction mixture thus formed was cooled to 0°C to which trifluoroacetic acid (7.4 g, 65.2 mmol) was added and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) the reaction mixture was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-7 (3.4g, yield = 100%).

Synthesis of methyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylate, intermediate – 8.

To 2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (Intermediate-7) (1.5g, 5.9mmol, 1 eq), 98% formic acid (9ml) was added drop wise with vigorous gas evolution for over 30 mintutes to a rapidly stirred 30% oleum (36 ml) heated to 60°C. Upon completion of this addition, 99% formic acid (9 ml) was slowly added for the next 30 mintutes. The reaction mixture was stirred for another 1 hr at 60°C (monitored by LCMS). The reaction mixture thus formed was then slowly poured into vigorously stirred methanol (75 ml) cooled to 0°C. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature while stirring the reaction mixture for 4 – 5 hrs. The mixture was then concentrated under vacuum. The residue was poured into ice (30 g) and basified with saturated Na_2CO_3 solution. The aqueous layer was extracted with 5% methanol in DCM (3 x

100 ml). Combined organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4. The organic layer was finally concentrated to get intermediate – 8, (550 mg, 50% yield) as an oily mass.

Synthesis of 2-*tert*-butyl 5-methyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2,5-dicarboxylate, intermediate – 9.

Methyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylate, Intermediate – 8 (0.32g, 1.6 mmol) was added into THF (5 mL) and cooled to 0°C. Triethyl amine (1.3 mL) was added to the reaction mixture followed by addition of Boc-anhydride (0.5 g, 1.96 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Upon completion of the reaction (reaction was monitored by LC-MS) reaction mixture was extracted with Ethyl acetate (100 mL X 3). Combined organic layer was washed with water and brine and was dried over sodium sulfate. Organic layer was concentrated to give crude intermediate – 9, which was purified by silica gel column chromatography eluting with 15% of EtOAc to give Intermediate-9 (0.32g, yield = 66%).

Synthesis of 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid, intermediate –10.

To a 0°C cooled stirred solution of 2-*tert*-butyl 5-methyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2,5-dicarboxylate, intermediate – 9 (0.16g, 0.5mmol) dissolved in methanol (3 ml), THF (1 ml) and water (1 ml), LiOH (50 mg, 2 mmol) was added and the resulting reaction mass was stirred at room temperature for 6 hrs. Upon completion of the reaction (reaction monitored by TLC), the solvent present in the reaction mixture was completely removed under vacuum and the crude residue was acidified with saturated citric acid solution and extracted with ethyl acetate (3 x 15 ml). The organic layer was then washed with brine solution and dried over sodium sulfate and was finally concentrated under vacuum to get intermediate – 10 as an oily mass, 0.16g (95%).

Synthesis of *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, intermediate –11.

A 50 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 5 mL of acetonitrile and 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid, Intermediate – 10 (0.16g, 0.56 mmol). Under N_2 atm, pyridine (60 mg, 0.6 mmol) and Boc – anhydride (0.148g, 0.6 mmol) was added to the reaction mixture and was stirred for 1 hr. After 1hr, ammonium bicarbonate solid (75 mg, 0.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was concentrated under vacuum. The resulted crude material was extracted with ethyl acetate (25 ml X 3). The organic layer was washed with ammonium chloride

solution and saturated sodium bi carbonate solution. It was then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give Intermediate – 11, as an oily mass (0.14g, yield = 87%).

Synthesis of 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxamide, intermediate –12.

To a 100mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 11 (0.1g, 0.0357mmol) in DCM (5 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C and trifluoroacetic acetic anhydride (0.21g, 0.17 mmol) was added and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) reaction mixture was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-12 (0.09g, yield = 90%).

Synthesis of *tert*-butyl 5-cyano-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, intermediate –13.

A 50 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 5 mL of DCM and *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 11 (0.8g, 2.8 mmol). Under N_2 atm, triethyl amine (1.15 g, 11.4 mmol) and trifluoroacetic anhydride (2.4g, 11.4 mmol) was added and stirred for 6 hr. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was quenched with KHSO4 solution and extracted with DCM (50 ml X 3). The organic layer was washed with saturated sodium bi carbonate solution followed by brine solution. Finally the reaction mixture was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give crude Intermediate – 13, which was subjected to column chromatogram (10% EtOAc in PE) as a off-white solid (0.5g, yield=70%).

Synthesis of 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile, intermediate –14.

A 50mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with *tert*-butyl 5-cyano-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 13 (0.5g, 1.98 mmol) in DCM (5 mL). Then reaction mixture was cooled to 0°C and trifluoroacetic acid (1.1 g, 9.54 mmol) was added and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) the reaction mixture was concentrated followed by the process of trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-14 (0.5 g, yield = 97%).

Synthesis of *tert*-butyl 5-(hydroxymethyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] decane-2-carboxylate, intermediate –15.

A 50 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 5 mL of THF, 2-*tert*-butyl 5-methyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2,5-dicarboxylate, Intermediate – 9 (0.15g, 0.5 mmol) and cooled to 0°C. Under N_2 atm, LAH was added portion wise (30 mg, 0.8 mmol) and stirred

for 2 hr. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was quenched with ethyl acetate and washed with water followed by 1N HCl solution. The organic layer was washed with brine solution. Finally the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give crude Intermediate – 15, as an oily mass (0.12g, yield = 88%).

Synthesis of 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ylmethanol, intermediate –16.

To a 50mL RB flask fitted with magnetic stirrer *tert*-butyl 5-(hydroxymethyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 15 (0.12g, 0.45 mmol) in DCM (5 mL) was added. The reaction mixture was cooled to 0°C followed by addition of trifluoroacetic acid (0.26 g, 2.2 mmol). This mixture was stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) reaction mixture was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-16 (0.12 g, yield = 97%) as an oily mass.

Synthesis of *tert*-butyl 5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, intermediate –17.

A 15 mL seal tube fitted with magnetic stirrer was charged with 5 mL of THF, *tert*-butyl 5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 6 (0.15 g, 0.5 mmol). Potassium hydride (47 mg, 1.1 mmol) was added to this mixture at 0°C, under N_2 atm. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 30 minutes. Methyl iodide was slowly added (0.12g, 0.8 mmol) at 0°C and the resulting reaction mass was refluxed at 60°C under sealed condition for 12 hrs. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was quenched with cold water and extracted with ethyl acetate (25 ml X 3). The organic layer was washed with sodium chloride solution, was dried over anhydrous sodium sulfate and was concentrated to give crude Intermediate – 17, which was subjected to column chromatogram (22% EtOAc in PE) to obtain an oily mass (0.1 g, yield=70%).

Synthesis of 5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, intermediate –18:

To a 50mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged *tert*-butyl 5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 17 (0.1g, 0.037 mmol) in DCM (5 mL). Then reaction mixture was cooled to 0°C and trifluoroacetic acid (0.22 g, 1.8 mmol) was added and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) reaction mixture was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-18 (0.09 g, yield = 95%) as an oily mass.

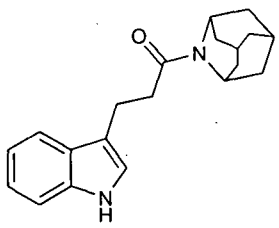
Synthesis of *tert*-butyl 5-(cyclopropylmethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] decane-2-carboxylate, intemediate –19.

A 15 mL seal tube fitted with magnetic stirrer was charged with 5 mL of THF, *tert*-butyl 5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 6 (50 mg, 0.2 mmol). To the tube, potassium hydride (20 mg, 0.5 mmol) was added at 0°C, under N_2 atm. The reaction mass was stirred at room temperature for 30 minutes. To this mixture, cyclopropyl methyl bromide (40 mg, 0.3 mmol) was slowly added at 0°C and the resulting reaction mass was refluxed at 60°C under sealed condition for 12 hrs. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mixture was quenched with cold water and extracted with ethyl acetate (25 ml X 3). The organic layer was washed with sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give crude Intermediate – 17, which was subjected to column chromatogram (18% EtOAc in PE) to obtain an oily mass (50mg, yield=80%).

Synthesis of 5-(cyclopropylmethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, intermediate –20.

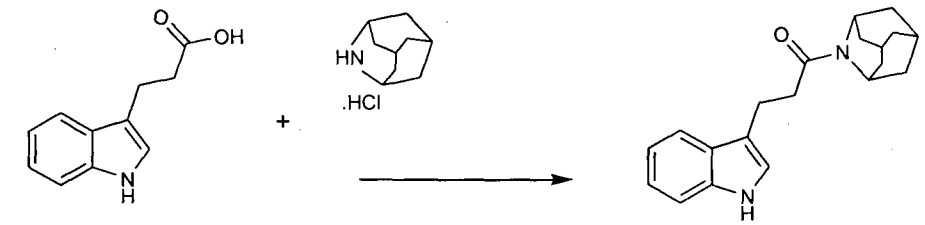
To a 50mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged *tert*-butyl 5-(cyclopropylmethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate, Intermediate – 19 (50 mg, 0.016 mmol) in DCM (5 mL). Then reaction mixture was cooled to 0°C and trifluoroacetic acid (0.099 g, 0.084 mmol) was added and stirred for 4 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS) the reaction mixture was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-20 (50 mg, yield = 95%) as an oily mass.

EXAMPLE 1: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl) propan-1-one (1)



(1)

SYNTHETIC SCHEME 2

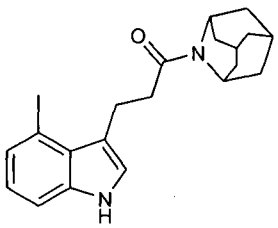


Starting material 5 Intermediate 5 (1)

EXAMPLE 1: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (1)

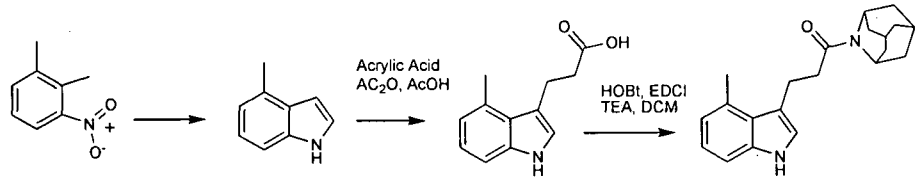
Starting Material-2 (0.2mmol) was added to Intermediate-5 (0.2mmol) in dichloromethane (DCM), followed by the addition of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochcloride (EDCI) (0.26mmol) and 1-Hydroxybenztriazole (HOBt) (0.23mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C and was maintained at the same temperature for 30 minutes. Further, Triethylamine (0.93mmol) was added to the reaction mixture, and the resulting solution was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mass was then diluted with equal ratio of DCM and water, and was washed with 1N HCl solution followed by $NaHCO_3$ and brine solution. The organic layer was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (1) (9.5mg, gummy material). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3): δ 7.91 (brs, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.60 -1.75 (m, 10H). LC-MS $(M+H)^+$ = 309.2; HPLC purity = 92.94%.

EXAMPLE 2: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (2)



(2)

SYNTHETIC SCHEME 3



Starting material 3 Intermdiate 21 intermediate 22 (2)

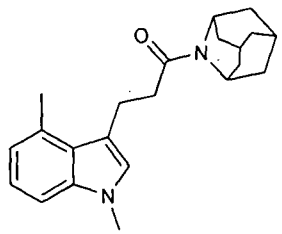
Synthesis of 4-methyl-1*H*-indole (Intermeditate-21): A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer and reflux condenser was charged with 60 mL of DMF. To the stirred solvent Starting Material-3 (5 g, 33 mmol) was added followed by Dimethyl formamide dimethyl acetal (13.1 mL, 99.2 mmol). To this Pyrrolidie (3.2 mL, 39.6 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 120°C under Nitrogen atmosphere for 21 hours. After completion of the reaction the mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude mass was taken in ether (250 mL) and was washed with water (50 mLx3), saturated brine solution (50 mL) and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. Resulted crude material was taken in Ethyl acetate (50 mL). To this 10%Pd/C (1.0 g, 10% w/w) was added and hydrogenated in a parr shaker for 2 hours. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), the mixture was filtered through celite bed. Filtrate was concentrated to give crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (120 meshe) using Petroleum ether (60-80) and ethyl acetate as eluent to give Intermediate-21 (1.2 g).

Synthesis of 3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (Intermeditate-22): A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 2.5 mL of acetic acid. To the stirred solvent acetic anhydride 2.0 mL was added followed by addition of acrylic acid (1.8 mL, 27.4 mmol). To this stirred mixture Intermediate-21 (1.2 g, 9.15mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 week. After completion of the reaction (reaction was monitored by TLC), reaction mass was basified using 5N NaOH (5 mL) and washed with Ethyl acetate (100 mLX2). The aqueous layer was acidified with concentrated HCl (3ML) and was extracted using Ethyl acetate (100 mLX3). The combined ethyl acetate layer was washed with brine solution and was concentrated to give Intermediate-22 (350 mg).

Synthesis of Compound (2): Compound (2) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (2). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 7.94

(brs, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 11H). LC-MS $(M+H)^+$ = 323.2; HPLC purity: 71.84%.

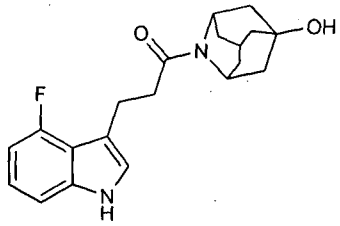
EXAMPLE 3: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (3)



(3)

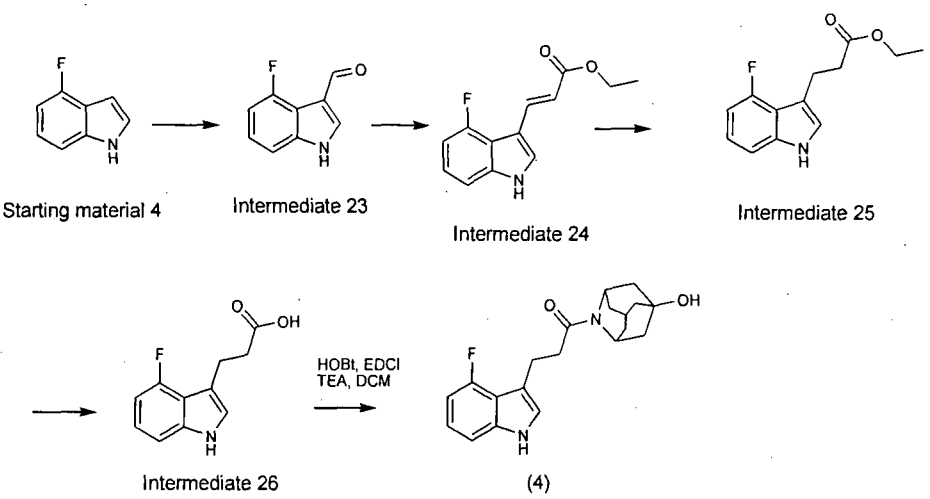
Synthesis of Compound (3): Compound (3) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (3). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 6.98-7.05 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 5H). LC-MS $(M+H)^+$ = 337.2; HPLC purity: 79.30%.

EXAMPLE 4: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (4)



(4)

SYNTHETIC SCHEME 4



Synthesis of 4-fluoro-1*H*-indole-3-carbaldehyde (Intermediate-23):

To a 25mL RB flask fitted with magnetic stirrer were added DMF (0.413 g) and $POCl_3$ (0.623g, 4 mmol) at 0°C under N_2 atmosphere and the resulting mixture was stirred for 30 minutes at same temperature. Then Starting Material-4 (500 mg, 3.7 mmol) in DMF was added to the mixture and stirred at 40°C for 1 hour. After completion of the reaction the reaction mixture was cooled to 0°C, quenched with NaOH solution and was extracted with ethyl acetate. Organic layers were concentrated to give crude material, which was then purified by silica-gel column chromatography eluting with hexane : EtOAc to give Intermediate-23 (230 mg) as brown material. LC-MS $(M+H)^+$ = 164.2.

Synthesis of ethyl (2*E*)-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoate (Intermediate-24):

To a 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-23 (0.23g, 1.4 mmol), Ethyl Malonate (0.204g, 1.5 mmol) and Piperdine (0.011g, 0.13 mmol) in Pyridine (10 mL). Resulted reaction mixture was heated at 110°C for 14 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to obtain a crude material which was then dissolved in ethyl acetate and washed with water and brine. Organic layer was then concentrated to give crude material, which was purified by silica-gel column chromatography eluting with hexane : EtOAc to give Intermediate-24 (250 mg).

Synthesis of ethyl 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)propanoate (Intermediate-25):

Intermediate-24 (0.24 g, 1.0 mmol) was taken in EtOAc (10 mL) to which 10%Pd/C (50 mg) was added. The resulting reaction mass was stirred under H_2 atmosphere (30 psi) for 4

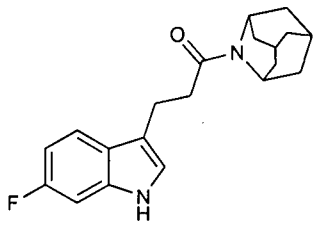
hours. The reaction mass was filtered through celite bed and concentrated to give Intermediate-25 (240 mg).

Synthesis of 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (Intermediate-26):

Intermediate -25 (100mg, 0.4mmol) was taken in EtOH: THF: H_2O (5 mL: 5 mL: 1mL). To this NaOH (51 mg, 1.2 mmol) was added. Resulting reaction mixture was refluxed for 4 hours. After completion of reaction (reaction monitored by TLC), the reaction mixture was concentrated which was diluted with water, acidified (pH = 1 to 2) with 1N HCl, extracted with EtOAc and concentrated to give Intermediate-26 (90 mg).

Synthesis of Compound (4): Compound (4) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (4). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 8.04(s, 1H),6.97-7.07(m, 2H),6.94(s, 1H), 6.65-6.71(m, 1H),5.01(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.08-3.13(t, 2H), 2.62-2.67(t, 2H), 2.24(s, 1H),1.53-1.74(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^+$ = 343.12; HPLC purity: 95.20%.

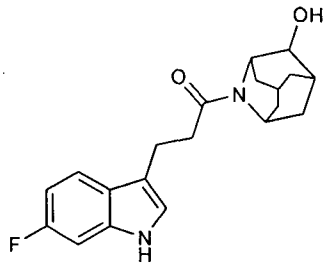
EXAMPLE 5: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (5)



(5)

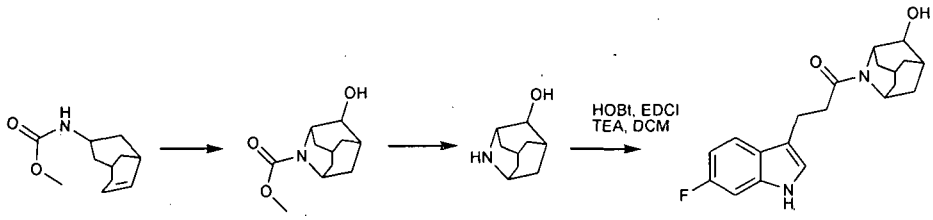
Synthesis of Compound (5): Compound (5) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (5). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 8.02(brs, 1H), 7.41-7.46(dd, 1H), 6.95-6.99(m, 2H), 6.78-6.85(m, 1H), 4.81(s, 1H), 3.90(s, 1H), 3.03-3.08(t, 2H), 2.63-2.68(t, 2H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.56-1.76(m, 10H). ".LC-MS $(M+H)^+$ = 327.3; HPLC purity: 95.25%.

EXAMPLE 6: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (6)



(6)

SYNTHETIC SCHEME 5



Intermediate 3 Intermediate 27 Intermediate 28 (6)

Synthesis of methyl 4-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate (Intermediate-27):

To a 100mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged 25 mL of Dichloromethane. To this Intermediate-3 (0.5g, 2.5mmol), followed by m-CPBA (0.69g, 4.0mmol) were added at 0°C. Then reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched using aqueous $NaHCO_3$ solution and was extracted with dichloromethane. Organic layer was concentrated to give Intermediate-27(0.5g).

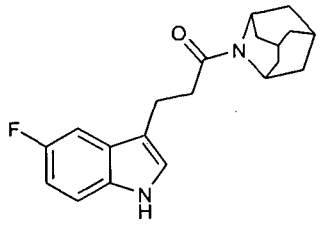
Synthesis of 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol hydrogen chloride salt (Intermediate-28):

A 50mL pressurized seal tube fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-27 (0.2g, 0.9mmol) in HCl containing 1,4-Dioxane (20 mL). Then reaction mixture was stirred at 90°C for 8 hours. After completion of the reaction (reaction was monitored by LCMS), it was concentrated followed by trituration with mixture of hexane : ether (1:1) to give Intermediate-28 (0.2g).

Synthesis of Compound (6): Compound (6) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the

organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (6). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 7.97(brs, 1H), 7.17-7.23(d, 1H),7.14- 7.15(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.84-6.90(m, 1H), 4.67-4.73(d, 1H), 3.83 (brs, 0.5H), 3.68(s, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.98-3.03(t, 2H), 2.56-2.64(m, 2H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.61-1.69(m, 7H). LC-MS $(M+H)^+$ = 343.1; HPLC purity: 95.88%.

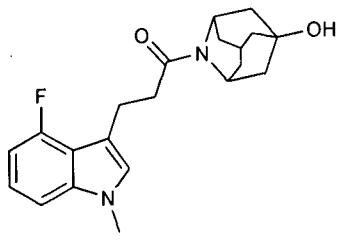
EXAMPLE 7: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (7)



(7)

Synthesis of Compound (7): Compound (7) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (7). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 7.94(s, 1H), 722(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.86-6.87(t, 1H), 4.81(s, 1H), 3.91(s, 1H), 2.99-3.04(t, 2H), 2.57-2.62(t, 2H), 1.92-1.98(m, 2H), 1.58-1.75(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^+$ = 327.2; HPLC purity: 96.53%.

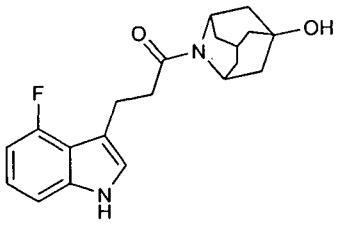
EXAMPLE 8: 3-(4-fluoro-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (8)



(8)

Synthesis of Compound (8): Compound (8) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (8). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 6.96-7.07(m, 2H),6.78(s, 1H), 6.63-6.69(m, 1H),5.01(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.05-3.10(t, 2H), 2.59-2.64(t, 2H), 2.24(s, 1H),1.53-1.74(m, 10H). LC-MS $(M+H)^+$ = 357.1; HPLC purity: 89.95%.

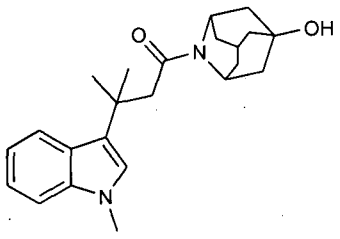
EXAMPLE 9: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (9)



(9)

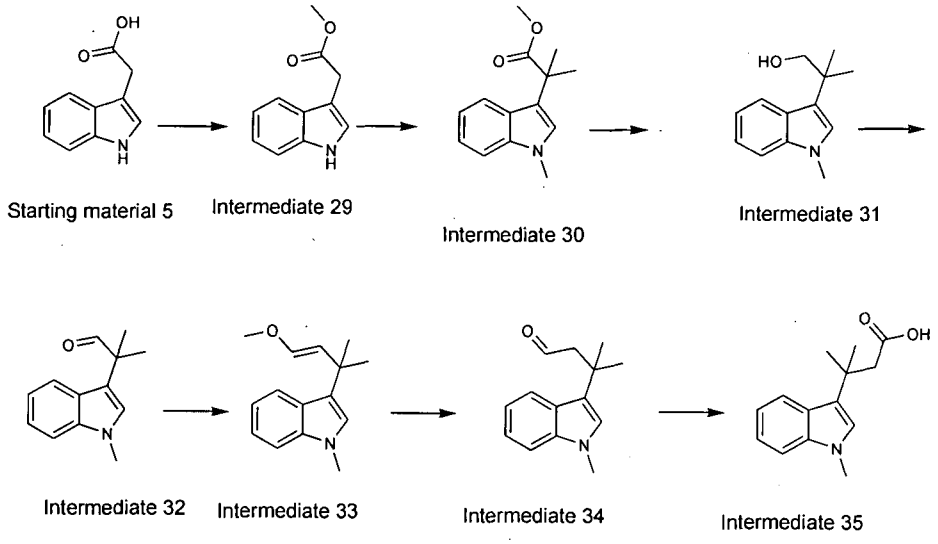
Synthesis of Compound **(9):** Compound (9) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (9). ^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 7.94(brs, 1H), 7.19-7.22(d, 1H),7.15- 7.16(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.83-6.90(m, 1H),5.02(s, 1H), 4.01(s, 1H), 2.99-3.04(t, 2H), 2.57-2.62(t, 2H), 2.26(s, 1H), 1.61-1.97(m, 10H)..LC-MS $(M+H)^+$ = 343.1; HPLC purity: 93.42%.

EXAMPLE 10: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (10)



(10)

SYNTHETIC SCHEME 6



Synthesis of methyl 1*H*-indol-3-ylacetate (Intermediate-29):

A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 15 mL of Methanol. To the stirred solvent Starting Material-5 (2.0 g, 11.41mmol) was added. The resulting mixture was cooled to 0°C and concentrated H_2SO_4 (0.5 mL) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), solvent from the reaction mass was removed under reduced pressure. The resulting crude mass was taken in Ethyl acetate (100 mL) and was washed with water (50 mL), Sodium bicarbonate solution (100 mLX2) and saturated brine solution (50 mL). The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulphate. Then the solvent was removed under reduced pressure. The product Intermediate-29 was obtained as brown syrup. (2.1g). LC-MS $(M+H)^+$ = 190.2.

Synthesis of methyl 2-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoate (Intermediate-30):

A 100 mL 3 neck RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 10mL of dry THF. To the stirred solvent diisopropyl amine (401.12 mg, 3.964mmol) was added and the resulting solution was cooled to -78°C. n-BuLi (2.5 mL, 3.964mmol) was added and stirred for 1 hour at 0°C. The reaction mixture was again cooled to -78°C to which Intermediate-29 (150 mg, 0.7928 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred for 1 hour. This was followed by addition of Methyl Iodide. The resulting mass was then stirred at room temperature for 15 hours. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), the reaction mass was quenched with saturated ammonium chloride and was extracted using EtOAc (100 mLX3). The combined organic layers were washed with brine and dried after which the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude compound was

purified by column chromatography on silica gel (120 meshes) using Petroleum ether (60-80) and ethyl acetate as eluent. The product Intermediate-30 was obtained as a brown syrup. (150mg). LC-MS $(M+H)^+$ = 232.2.

Synthesis of 2-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol (Intermediate-31):

A 250 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with Lithium aluminum hydride (0.983 g, 25.951mmol) and THF (20 mL) was added to it at 0°C. To this resulting suspension Intermediate-30 (2.0 g, 8.65mmol) in THF (20 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and then quenched with Na_2SO_4 (5g). The resulting slurry was stirred at room temperature for 1 hour, filtered through celite and washed with ethyl acetate. The resulting filtrate was concentrated to give Intermediate-31 (0.9 g). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6) : δ 7.65-7.68(d,1H), 7.34-7.36(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 7.03(s,1H), 6.94-6.99(t,1H), 4.53-4.57(t,1H), 3.71(s,3H), 3.54-3.56(d,2H), 1.31(s,6H).

Synthesis of 2-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanal (Intermediate-32):

A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 30 mL DCM to which Pyridinium chloro chromate (2.466g, 11.4419mmol) was added followed by the addition of Intermediate-31 (1.55 g, 7.627 mmol) in 10 mL of DCM. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction, the solvent from the reaction mass was removed under reduced pressure to yield the crude compound. Crude mass was purified by column chromatography using 60-120 silica gel and 9:1 Pet ether/ethyl acetate as eluent to give Intermediate-32 (0.79 g). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6) : δ 9.39(s,1H), 7.40-7.44(t,1H), 7.32(s,1H), 7.13-7.18(t,1H), 6.98-7.03(t,1H), 3.77(s,3H), 1.46(s,H).

Synthesis of 3-[(3*E*)-4-methoxy-2-methylbut-3-en-2-yl]-1-methyl-1*H*-indole (Intermediate-33):

A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 20 mL of dry THF and Methoxy methyl triphenyl phosphonium chloride (2.566 g, 7.487 mmol) followed by Potassium tert butoxide (2.295 g, 20.451 mmol). The resulting mass was stirred at room temperature for 2 hours and then cooled to 0°C. Intermediate-32 (1.37 g, 6.807 mmol) in 10 mL of THF was added to the above reaction mass and was stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction the reaction mass was diluted with 10 mL of water and was extracted with ethyl acetate (100 mL X 3). The combined organic layers were washed with brine solution and was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to obtain the crude product. Crude product was purified by column chromatography using 60-120 silica gel and 6% of ethyl acetate in Pet ether as eluent to give Intermediate-33. Yield: 1.12 g (71.8%).

^{1}H NMR (300MHz,CDCl3) : δ 7.73-7.80(m1H), 7.33(s,1H), 7.16-7.21(t,1H), 7.03-7.08(t,1H), 6.81(s,1H), 5.79-6.34(m,1H), 4.58-5.15(m,1H), 3.73-3.74(d,3H), 3.49-3.53(d,3H), 1.55(s,6H).

Synthesis of 3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanal (Intermediate-34):

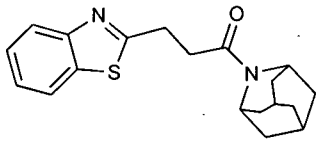
A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 50.4 mL of 1,4 dioxane and 12.76 mL of water. To this Intermediate-33 (1.12 g, 4.884 mmol) was added followed by addition of p-toluene sulphonic acid (0.0424 g, 0.2232 mmol). The resulting mass was heated at 60°C for 16 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with 10 mL of water and extracted with ethyl acetate (100 mL X 3) and the combine organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution followed by brine solution and was dried over anhydrous sodium sulfate and was concentrated to obtain the crude product. The crude product was purified by column chromatography using 60-120 silica gel and 8% of ethyl acetate in Pet ether as eluent to give Intermediate-34. ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6) : δ 9.47-9.49(t,1H), 7.73-7.76(d,1H), 7.37-7.40(d,1H), 7.11-7.16(t,1H), 7.10(s,1H), 6.99-7.04(t,1H) 3.72(s,3H), 2.78(s,2H), 1.49(s,6H).

Synthesis of 3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic acid (Intermediate-35):

A 50 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 10 mL of THF and was cooled to -78°C to which 2-methyl-2-butene (3 mL) was added and stirred for 15 minutes. Another 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-34 (557 mg, 2.59mmol) and tert butanol (15 mL) and was stirred at room temperature and the above prepared THF solution was added to it. Then the resulting mass was cooled to 0°C to which NaH_2PO_4 (1.42 g) in water was added followed by addition of $NaClO_2$ (0.35g) in water. The resulting mixture was stirred at 0°C for 20 minutes and quenched with water. The pH of the reaction mixture was adjusted to 1-2 using 1N HCl and the product was extracted with ethyl acetate and concentrated to give Intermediate-35 (480 mg). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6) : δ 11.82(s,1H), 7.69-7.71(d,1H), 7.35-7.38(d,1H), 7.09-7.14(t,1H), 7.05(s,1H), 6.96-7.01(t,1H), 3.71(s,3H), 2.66(s,2H), 1.48(s,6H)

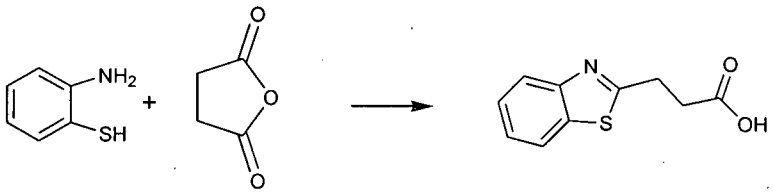
Synthesis of Compound (10): Compound (10) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (10). ^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d6) : δ 7.70-7.73(d,1H), 7.34-7.37(d, 1H), 7.10(t,1H),7.04(s,1H), 6.98-7.04(t, 1H), 4.75(brs, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.99(brs, 1H), 3.70(s, 3H), 2.60-2.65(dd, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.28-1.62 (m, 16H)LC-MS $(M+H)^+$ = 367.3; HPLC purity: 88.74%.

EXAMPLE 11: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propan-1-one (11)



(11)

SYNTHETIC SCHEME 7



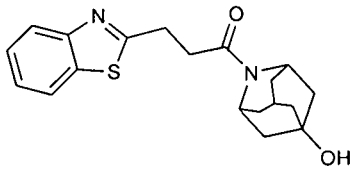
Starting material 6 Starting material 7 Intermediate 36

Synthesis of 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanoic acid (Intermediate-36):

Starting material-7 (3.97mmol) in benzene was added drop wise to the solution of Starting Material-6 (3.97mmol) in benzene. The resulting solution was heated to reflux for 2 hours. After 2 hours the reaction mass was cooled to room temperature and was extracted with 10% sodium hydroxide solution. The aqueous layer was acidified using Conc.HCl (3ml) at 0°C. The resulting solids were filtered and dried at room temperature to get Intermediate-36 (660mg).

Synthesis of Compound (11): Compound (11) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (11). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.89-7.91 (d, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.36-7.41 (t, 1H), 7.26-7.31 (t, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.40-3.46 (t, 2H), 2.82-2.88 (t, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 327.3; HPLC purity = 94.43 %.

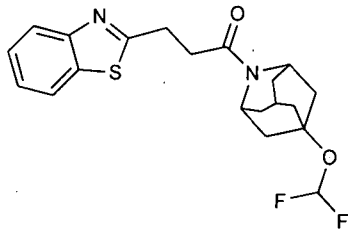
EXAMPLE 12: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (12)



(12)

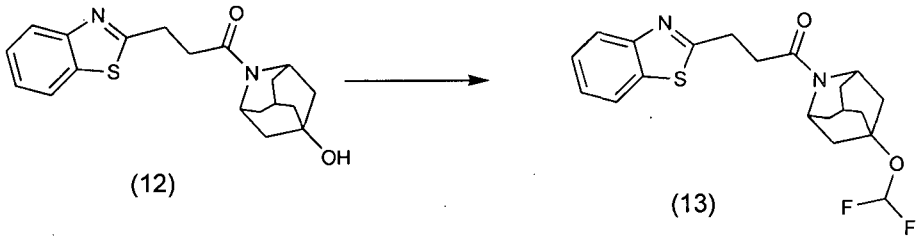
Synthesis of Compound (12): Compound (12) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (12). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.91-7.93 (d, 1H), 7.76-7.79 (d, 1H), 7.37-7.43 (t, 1H), 7.28-7.33 (t, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.42-3.47 (t, 2H), 2.88-2.93 (t, 2H), 2.28 (brs, 1H), 1.51-1.79 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 343.1; HPLC purity = 99.27 %.

EXAMPLE 13: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-[5-(difluoromethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]propan-1-one (13)



(13)

SYNTHETIC SCHEME 8

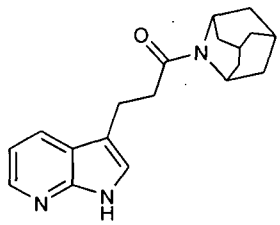


(12) (13)

Synthesis of Compound (13): To a stirred solution of (80 mg, 0.28 mmol) in MeCN (3 mL) was added CuI (88 mg, 0.046 mmol) and heated to 45°C. To this difluoro(fluorosulfonyl)acetic acid (23 mg, 0.46 mmol) was added. The resultant mixture is allowed to stir at the same temperature for 30 minutes. After completion of the reaction, the reaction mixture is

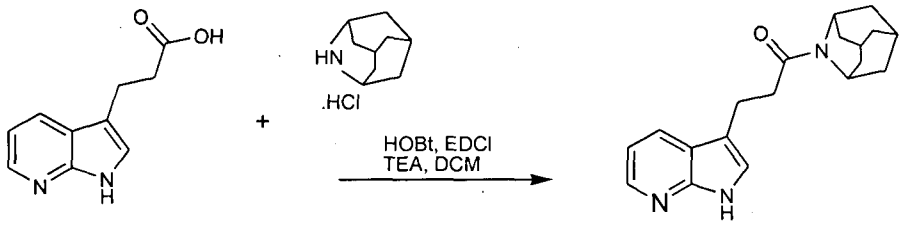
quenched with water, extracted with EtOAc and concentrated. Resulted crude material was purified by silica gel column chromatography eluting with hexane: EtOAc to give Compound (13) (40 mg) as dark yellow gummy material. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.87-7.89 (d, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.35-7.40 (t, 1H), 7.26-7.31(t, 1H), 5.97-6.48(t, 1H), 5.03 (brs, 1H), 4.33 (brs, 1H), 3.39-3.44 (t, 2H), 2.85-2.89 (t, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.87-1.98 (m, 4H), 1.57-1.70 (m, 6H). LC-MS: (M+H)+ = 393.2; HPLC purity = 89.63 %.

EXAMPLE 14: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-one (14)



(14)

SYNTHETIC SCHEME 9

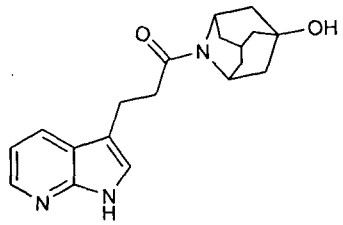


Intermediate 37 (14)

Synthesis of 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propanoic acid (Intermediate-37): Intermediate-37 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-26 (Scheme 4).

Synthesis of Compound (14): Compound (14) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (14). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.99(brs, 1H), 8.22-8.21(d, 1H), 7.9- 7.88(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03-6.99(t, 1H), 4.81(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.07-3.02(t, 2H), 2.62-2.57(t, 2H), 1.97-1.98(m, 3H), 1.76-1.56(m, 11H).. LC-MS: (M+H)+ = 310.2; HPLC purity = 98.28%.

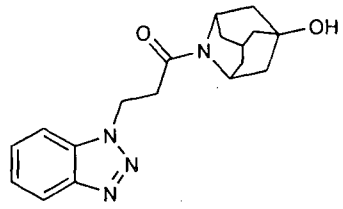
EXAMPLE 15: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-one (15)



(15)

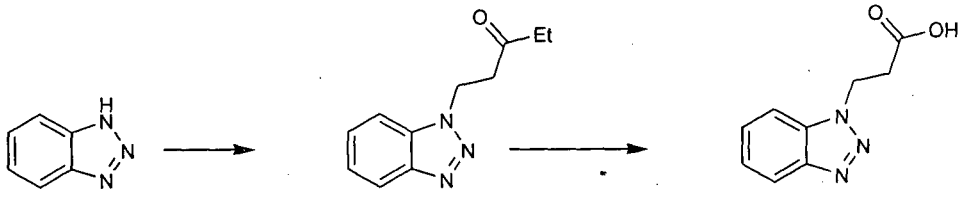
Synthesis of Compound (15): Compound (15) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (15). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 9.02 (brs,1H), 8.20-8.22(d, 1H), 7.86-7.88(d, 1H), 7.07(brs, 1H), 6.99-7.03 (dd, 1H), 5.00(bs, 1H), 4.10(brs, 1H), 3.02-3.07(t,2H), 2.57-2.62(t,2H) , 2.22 (brs, 1H), 1.45-1.73(m,10H).. LC-MS: (M+H)+ = 326.1; HPLC purity = 98.04 %.

EXAMPLE 16: 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (16)



(16)

SYNTHETIC SCHEME 10



Starting Material 8 Intermediate 38 Intermediate 39

Synthesis of ethyl 3-(1H-benzotriazol-1-yl)propanoate (Intermediate-38):

The starting material-8 (4.1mmol) in dry THF (5ml) was cooled to 0°C, followed by the addition of NaH (6.0mmol). The reaction mixture was gradually warmed to room temperature and allowed to react for 20 minutes. The reaction mixture was again cooled to 0°C, followed

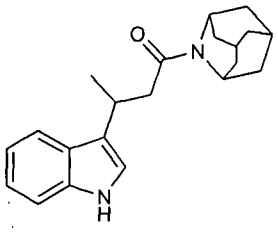
by the drop wise addition of ethyl 3-bromopropanoate (4.6mmol) in THF (2.5ml). The reaction was allowed for 12 hours at room temperature. After 12 hours the reaction mixture was quenched with ice cooled water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated to obtain Intermediate-38 (70mg). 1H NMR (300MHz, CDCl3) : δ 7.98-8.01(1H,d),7.55-7.58(d,1H),7.41-7.46(t,1H),7.28-7.33(t,1H),4.82-4.87 (t,2H), 4.00-4.07(t,2H),3.00-3.05(t,2H), 1.08-1.1(t,3H).

Synthesis of 3-(1H-benzotriazol-1-yl)propanoic acid (Intermediate-39):

At 0°C, LiOH (1.5mmol) in water (1ml) was added to Intermediate-38 in the solvent THF: MeOH (1:1, 3ml each). The reaction was allowed for 12 hours at room temperature. After 12 hours the reaction mixture was concentrated, further acidified with 1N HCl (pH = 2). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, and evaporated under reduced pressure to obtain Intermediate-39 (60mg). 1H NMR (300MHz, CDCl3) : δ 7.29-8.00(4H,m),4.82-4.87(t,2H),3.09-3.14 (t,2H).

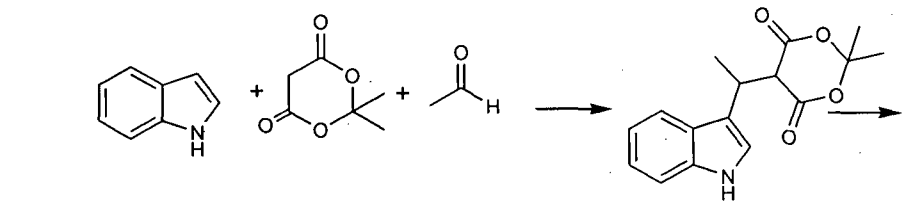
Synthesis of Compound (16): Compound (16) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (16). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.23-7.97(m,4H), 4.81-4.92(m, 3H), 4.10 (brs, 1H), 3.01-3.05(t, 2H), 2.21 (brs, 1H), 1.40-1.78(m, 10H).. LC-MS: (M+H)+ = 327.2; HPLC purity = 98.35 %.

EXAMPLE 17: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (17)

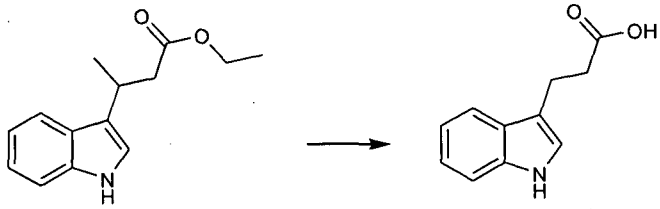


(17)

SYNTHETIC SCHEME 11



Starting material 9 | Starting material 10 | Starting material 11 | Intermediate 40



Intermediate41 | Intermediate42

Synthesis of 5-[1-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Intermediate-40):

A 100mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with Starting Material-9 (4.0g, 34mmol), Starting Material-10 (4.92, 34mmol) and Starting Material-11 (3g, 68mmol) in 75mL of acetonitrile. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), the solvent was removed under reduced pressure, and the resulting crude compound was purified by column chromatography on silica gel (230-400 mesh) using Petroleum ether (60-80) and ethyl acetate as eluent. The product (intermediate-40) was obtained as a brown liquid (2.51g). LC-MS $(M-H)^+$ = 286.

Synthesis of ethyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoate (Intermediate-41):

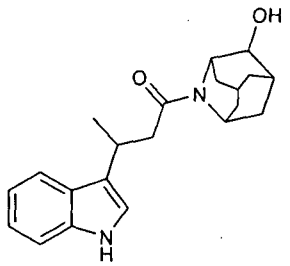
A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with intermediate-40 (2.5g, 8.7mmol) in 50mL of pyridine and 8 ml of ethanol. To this mixture copper powder (0.4g, 5mol%) was added. Then the resulting reaction mass was refluxed at 110° C for 3 hours. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), solvent was removed from the reaction mass and the reaction mass was diluted with 100mL of ethyl acetate. This was followed by washing of the reaction mass with 50mL 1.5N HCl (2X25mL) and brine solution. Then the organic layer was dried over 10g of anhydrous $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting crude compound was purified by column chromatography on silica gel (230-400 mesh) using Petroleum ether (60-80) and ethyl acetate as eluent. The product (intermediate-41) was obtained as a brown liquid. (0.380g). LC-MS $(M+H)^+$ = =232.

Synthesis of ethyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoic acid (Intermediate-42):

A 50 mL RB flask fitted with magnetic stirrer was charged with 6mL of methanol and 2 mL of water. To the stirred solvent intermediate-41 (0.145g, 0.62mmol) and KOH (0.098g, 2.54mmol) was added. Then the resulting reaction mass was refluxed at 70°C for 3 hours. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), solvent was removed from the reaction mass and the reaction mass was diluted with 20mL of water. The aqueous layer was washed with 20 mL of diethylether and was acidified by 1NHCl to pH 5.5. The product was then extracted with ethyl acetate and the solvent was removed under reduced pressure. The product (intermediate-42) was obtained as a brown liquid (0.115g). The product obtained above was directly taken for next step without any purification.

Synthesis of Compound (17): Compound (17) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (17). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.91(brs, 1H), 7.60-7.63(d, 1H), 7.27-7.30(d, 1H), 7.09-7.13(t, 1H), 7.01-7.03(t, 1H), 6.96(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.54-3.61(m, 1H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.45-2.50(m, 1H), 2.10(brs, 1H), 1.88-1.97(m, 1H), 1.66-1.74(m, 5H), 1.47-1.59(m, 5H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 323.3; HPLC purity = 90.83 %.

EXAMPLE 18: 1-(4-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (18)

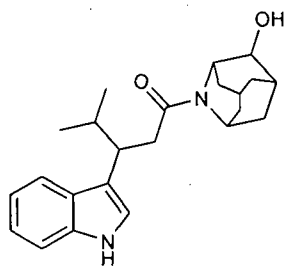


(18)

Synthesis of Compound (18): Compound (18) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (18). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.92(brs, 1H),7. 75-7.54(m, 1H), 7.35-7.27(m, 1H), 7.14-7.01(m, 2H), 6.96(brs, 1H), 4.73-4.64(d, 1H),3.89(s, 1H), 3.67(s, 1H), 3.37-3.60(m,1H), 2.67-2.79(m,1H),2.59-2.46(m,1H),

2.08-1.86(m,3H),1.75-1.60(m,5H), 1.53-1.44(m, 2H), 1.38-1.42 (m, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; HPLC purity = 98.80 %.

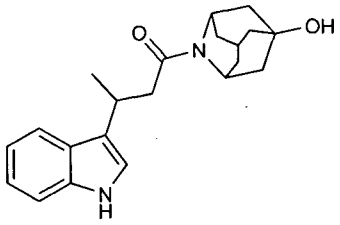
EXAMPLE 19: 1-(4-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentan-1-one (19)



(19)

Synthesis of Compound (19): Compound (19) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (19). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.06- 7.98(d, 1H),7.70-7.56(d, 1H), 7.36-7.24(m, 1H), 7.16-7.01(m, 2H), 6.98- 6.91(d, 1H), 4.57-4.56(d, 1H), 3.83- 3.39(m, 2H), 3.25-2.90(m, 2H), 2.80-2.66(m, 1H),2.16-2.02(m, 1H),1.98-1.66(m,4H), 1.54-1.08(m, 6H), 0.961-0.89 (d, 6H). LC-MS: (M+H)+ = 367.3; HPLC purity = 98.74 %.

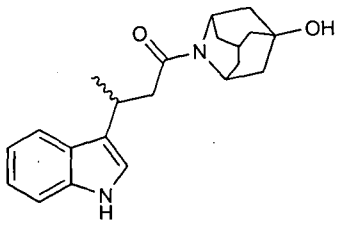
EXAMPLE 20: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (20)



(20)

Synthesis of Compound (20): Compound (20) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (20). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H), 3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; HPLC purity = 94.22%.

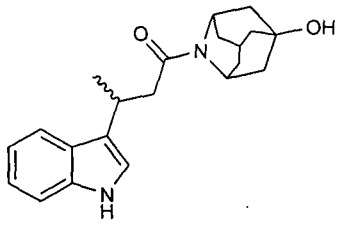
EXAMPLE 21: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (21)



(21)

Synthesis of Compound (21) (peak-1): Racemate of Compound (20) was separated by using HPLC to give enantiomer Compound (21) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H), 3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; HPLC purity = 98.2 %, Chiral purity: (RT = 19.9 min).

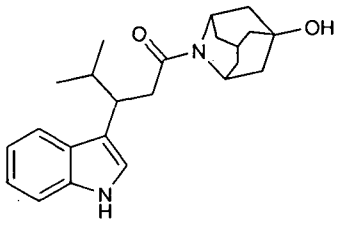
EXAMPLE 22: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (22)



(22)

Synthesis of Compound (22) (peak-1): Racemate of Compound (20) was separated by using HPLC to give enantiomer Compound (22) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : 7.99(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.27-7.29(d, 1H), 7.08-7.13(t, 1H), 7.01-7.06 (t, 1H), 6.96(brs, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.09(brs, 1H), 3.56-3.61(q, 1H), 2.73-2.78(t, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.42-1.68(m, 10H), 1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 339.2; HPLC purity = 97.8 %; Chiral purity: (RT = 22.28 min).

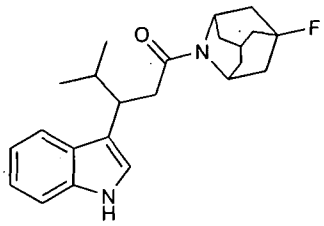
EXAMPLE 23: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentan-1-one (23)



(23)

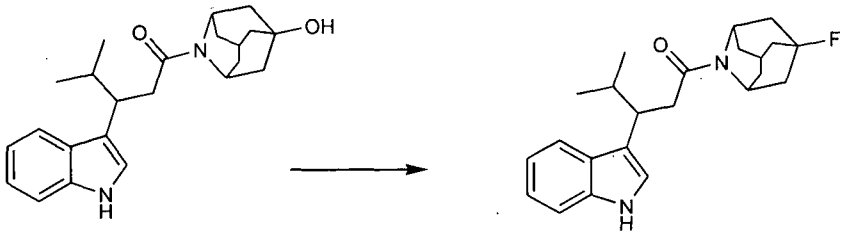
Synthesis of Compound (23): Compound (23) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain (23). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.77(s,1H), 7.50-7.53(d,1H), 7.28-7.31(d,1H), 7.07(s,1H), 6.99-7.04(t,1H), 6.90-6.95(t,1H), 4.67(s,1H), 4.55-4.62(d,1H), 4.26-4.29(d,1H), 3.22-3.26(m,1H), 2.65-2.67(m,2H), 1.98(m,2H), 1.55-1.62(d,5H), 1.36-1.48(m,3H), 1.15-1.19(m,1H), 1.01-1.06(m,1H), 0.77-0.87(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 85.41%.

EXAMPLE 24: 1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentan-1-one (24)



(24)

SYNTHETIC SCHEME 12

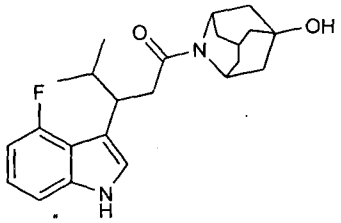


(23) (24)

Synthesis of Compound (24):

Under N_2 atmosphere to a stirred solution of Compound (23) (0.035g, 0.09mmol), DAST (0.015g, 0.09mmol) was added at -78°C. The reaction mixture was stirred for 2h at same temperature. After completion of the reaction (reaction monitored by TLC), reaction mass was quenched with $NaHSO_3$ Solution and extracted with DCM (3x25 mL). The organic layer was washed with saturated brine solution (15mL), and concentrated to obtain the crude product. The crude product was loaded on Prep TLC plate (97:3. Chloroform: Methanol) and Compound (24) (12 mg) was collected as pale yellow solid. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.94(s, 1H),7.57-7.59(d, 1H), 7.25-7.30(m, 1H),6.99-7.12(m, 2H), 6.93(s, 1H), 4.95(s, 1H),4.09(s, 1H),3.12-3.21(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H) 2.63-2.67(m, 1H), 2.08-2.25(m, 3H), 1.72-1.79(m, 2H), 1.61-1.69(m, 7H), 0.96-.98 (d,3H),.0.71-.81(d,3H).. LC-MS: (M+H)+ = 369.1; HPLC purity = 96.16%.

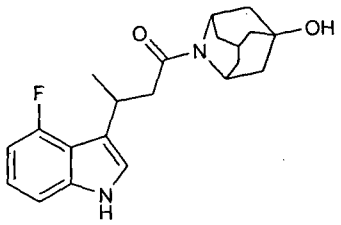
EXAMPLE 25: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-methylpentan-1-one (25)



(25)

Synthesis of Compound (25): Compound (25) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (25). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.29-8.26(d, 1H), 7.14-7.02(m, 2H), 6.98(s, 1H), 6.77-6.71(t, 1H), 4.93(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.25(m, 1H), 2.91-2.66(m, 2H), 2.25(s, 1H), 2.16-2.05(m,2H), 1.72-1.34(m, 9H), 0.79-0.81(d,6H). LC-MS: (M+H)+ = 385.2; HPLC purity = 98.37 %.

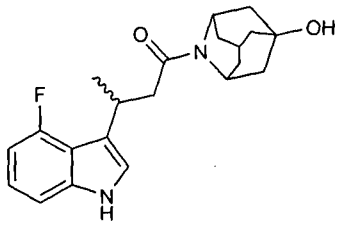
EXAMPLE 26: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (26)



(26)

Synthesis of Compound (26): Compound (26) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (26). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; HPLC purity = 97.11 %.

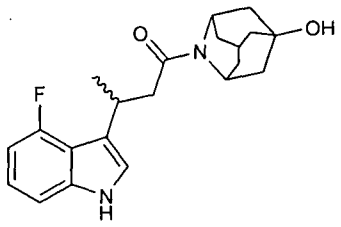
EXAMPLE 27: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (27)



(27)

Synthesis of Compound (27) (peak-1): Racemate of Compound (26) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer, Compound (27) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; HPLC purity = 99.60%; Column: Chiralpak IA. 4.6mmX250mm, mobile phase: Hexanes: EtOH (8:2), chiral purity = 92.25% (RT = 12.52 min).

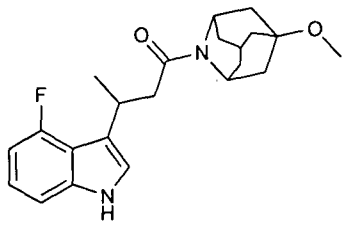
EXAMPLE 28: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (28)



(28)

Synthesis of Compound (28) (peak-2): Racemate of Compound (26) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer, Compound (28) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.15(brs, 1H), 7.00-7.09(m, 3H), 6.67-6.73(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.59(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.63-2.70(s, 1H), 2.26-2.31(m,2H), 1.85(m, 3H), 1.60-1.72(m,6H), 1.35-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; HPLC purity = 94.43 %; Column: Chiralpak IA. 4.6mmX250mm, mobile phase: Hexanes: EtOH (8:2), Chiral purity = 99.69% (RT= 11.13 min).

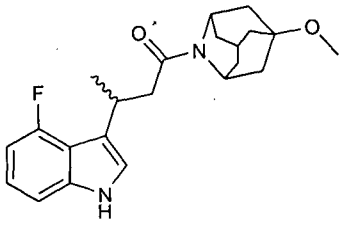
EXAMPLE 29: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (29)



(29)

Synthesis of Compound (29): Compound (29) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (29). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 97.80 %.

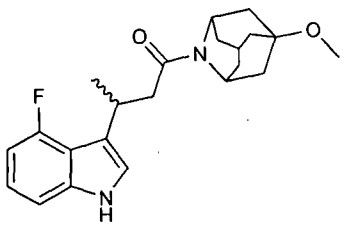
EXAMPLE 30: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (30)



(30)

Synthesis of Compound (30) (peak-1): Racemate of Compound (29) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (30) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 99.56 %; Chiral purity = 99.75% (RT=13.52 min, Column: Chiral pack IA, 4.6mmX250mm, mobile phase: MTBE:MeOH (98:02).

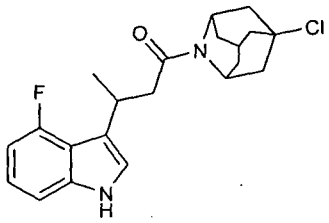
EXAMPLE 31: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (31)



(31)

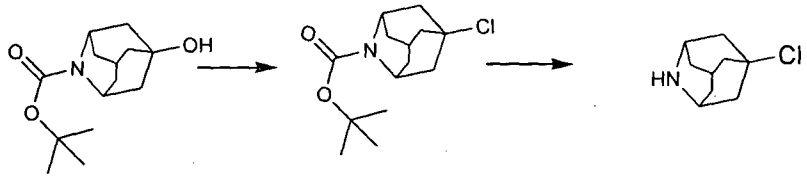
Synthesis of Compound (31) (peak-2): Racemate of Compound (29) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (31). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ δ8.06(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 6.94-6.95(d, 1H), 6.66-6.72(dd,1H), 4.26(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.05-3.12(d, 3H), 2.8-2.89(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.48-1.72 (m, 10H), 1.36-1.38(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 95.79%; Chiral purity = 99.88% (RT=16.37 min, Column: Chiral pack IA, 4.6mmX250mm, mobile phase: MTBE:MeOH (98:02).

EXAMPLE 32: 1-(5-chloro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (32)



(32)

SYNTHETIC SCHEME 13



Intermdiate 6 Intermediate 43 Intermdiate 44

Synthesis of *tert*-butyl 5-chloro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate (Intermediate-43):

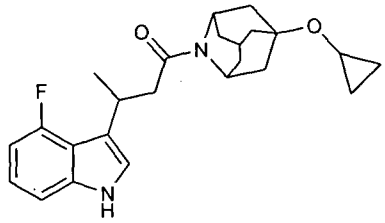
To a stirred solution of Intermediate-6 (70 mg, 0.19mmol) in CCl4 (3 mL), SOCl2 (1.5 mL) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 15 hours. After reaction was completed (reaction was monitored by LC-MS), reaction mass was concentrated to give Intermediate-43 (60 mg).

Synthesis of 5-chloro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, trifluoroacetic acid salt (Intermediate-44):

Intermediate-44 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-20 (Scheme 1).

Synthesis of Compound (32): Compound (32) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (32).1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.02-8.06(d, 1H), 7.01-7.09(m, 2H),6.94(s,1H), 6.67-6.73(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.54-3.61(m, 1H), 2.79-2.88(m, 1H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.12-2.26(m,4H), 1.81-2.02(m, 3H), 1.58(m,4H), 1.36-1.43(d,3H).. LC-MS: (M+H)+ = 376.1; HPLC purity = 90.30%.

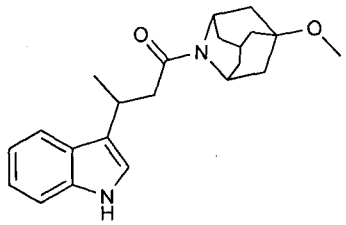
EXAMPLE 33: 1-[5-(cyclopropylmethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (33)



(33)

Synthesis of Compound (33): Compound (33) was synthesized by using intermediate 20 and following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (33). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.07(s, 1H), 6.97-7.07(m, 2H),6.95-6.94(d,1H), 6.66-6.72(t, 1H), 4.97(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.53-3.60(m, 1H),3.00-3.12(dd, 2H), 2.79-2.89(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.16-2.25(d,1H),2.13-2.26(d,1H), 1.54-1.74(m,8H), 1.36-1.38(d,3H), 0.87-.89(m,1H) , 0.41-0.47(m,2H), 0.07(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 411.2; HPLC purity = 96.10 %.

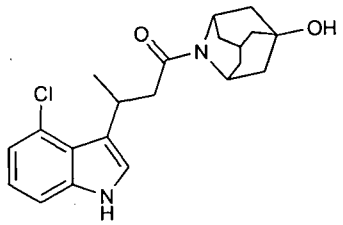
EXAMPLE 34: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(5-methoxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)butan-1-one (34)



(34)

Synthesis of Compound **(34):** Compound (34) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (34). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.95(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.26-7.29(d, 1H) 7.07(m, 2H), 6.95(s, 1H), 4.99(brs, 1H), 4.10(brs, 1H), 3.50-3.67(m, 1H), 3.00-3.12(d, 3H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.46-1.72 (m, 6H), 1.36-1.38(d, 3H), 0.99-1.46 (m, 4H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 90.44 %.

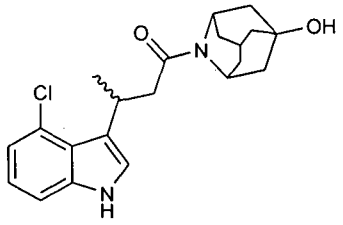
EXAMPLE 35: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)butan-1-one (35)



(35)

Synthesis of Compound (35): Compound (35) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (35). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; HPLC purity = 93.64 %.

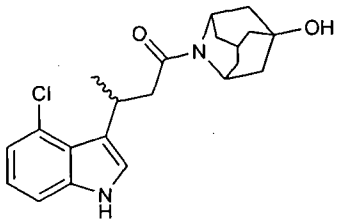
EXAMPLE 36: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (36)



(36)

Synthesis of Compound (36) (peak-1): Racemate of Compound (35) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (36) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; HPLC purity = 91.31 %; Chiral purity = 98.36% (RT = 17.89 min).

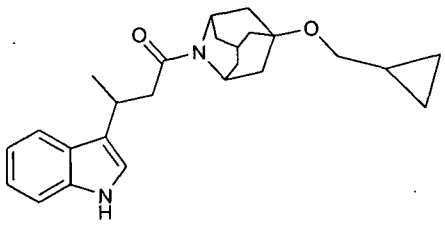
EXAMPLE 37: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (37)



(37)

Synthesis of Compound (37) (peak-2): Racemate of Compound (35) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (37) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.44(brs, 1H), 7.01-7.19(m, 1H), 6.95-7.011(m, 3H),4.99(brs, 1H), 4.23(brs, 1H), 3.99-4.06(m, 1H), 2.82-2.87(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 1.34-2.22(m, 14H). LC-MS: (M+H)+ = 373.2; HPLC purity = 97.96 %; Chiral purity = 99.11% (RT = 15.94 min).

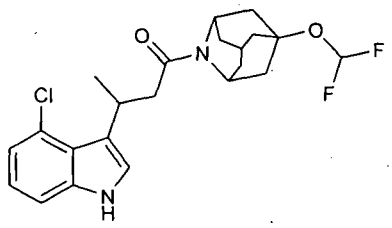
EXAMPLE 38: 1-[5-(cyclopropylmethoxy)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (38)



(38)

Synthesis of Compound (38): Compound (38) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (38). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.92(brs, 1H), 7.59-7.62(d, 1H), 7.26-7.29(d,2H), 7.01-7.02(m,2H), 4.98(brs,1H), 4.09(brs,1H), 3.45-3.61(m, 1H), 3.08-3.16(dd, 2H), 2.55-2.64(m, 2H), 2.09-2.36(m,2H), 1.61-1.82(m, 9H), 1.41-1.43(d,3H), 0.86-0.89(m,1H), 0.41-0.47(m,2H), 0.07(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 393.3; HPLC purity = 95.10 %.

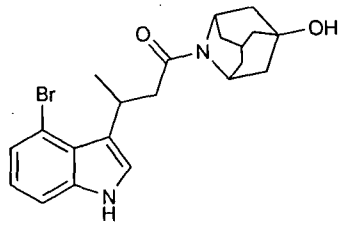
EXAMPLE 39: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(difluoromethoxy)-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-one (39)



(39)

Synthesis of Compound (39): Compound (39) was synthesized by following the procedure used to make and Compound (1) (Scheme 2) and Compound (13) (Scheme 8). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (39). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.22(brs, 1H), 7.06(brs, 2H), 6.99-7.01(m, 2H), 5.9-6.4(t, 1H), 5.03(brs, 1H), 4.26(brs, 1H), 4.03-4.04(m, 1H), 2.83-2.87(m, 1H), 2.49-2.57(m, 1H), 2.28(brs, 1H), 1.93(m, 1H), 1.62-2.01 (m, 10H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 423.2; HPLC purity = 92.19 %.

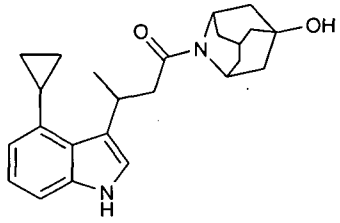
EXAMPLE 40: 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (40)



(40)

Synthesis of Compound (40): Compound (40) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (40). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 11.21 (brs, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.14-7.17 (d, 1H), 6.92-6.97 (t, 1H), 4.80(brs, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33(brs, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.19(brs, 1H), 1.69(brs, 2H), 1.62-2.01 (m, 8H), 1.38-1.41(d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 418.1; HPLC purity = 92.77 %.

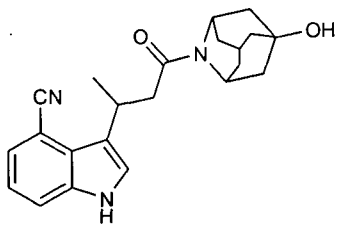
EXAMPLE 41: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (41)



(41)

Synthesis of Compound (41): Compound (41) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (41). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.97(brs, 1H), 7.01-7.1 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H, 6.66-6.68 (d, 1H), 5.03(brs, 1H), 4.19(brs, 2H), 2.77-2.83(m, 1H), 2.35-2.44(m, 2H), 2.24(brs, 1H), 1.75(brs, 2H), 1.57-1.66 (m, 8H), 1.36-1.38(d, 3H), 0.73-0.94 (m, 4H). LC-MS: (M+H)+ = 379.2; HPLC purity = 97.64% .

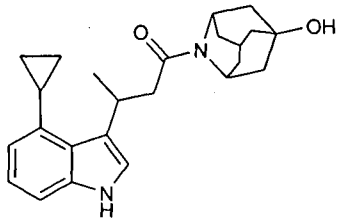
EXAMPLE 42: 3-[4-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indole-4-carbonitrile (42)



(42)

Synthesis of Compound (42): Compound (42) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (42). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.97(s,1H), 7.47-7.50(d,1H), 7.38-7.40(d,1H), 7.18(m,1H), 7.07-7.13(m,1H), 4.95(s,1H), 4.30(s,1H), 3.86-3.93(m,1H), 2.81-2.91(m,1H), 2.56-2.66(m,1H), 2.23(s,1H), 1.57-1.74(m,10H), 1.39-1.41(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 364.2; HPLC purity = 97.36 %.

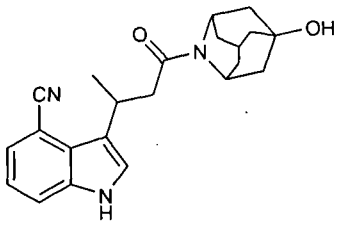
EXAMPLE 41: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (41)



(41)

Synthesis of Compound (41): Compound (41) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (41). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.97(brs, 1H), 7.01-7.1 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H, 6.66-6.68 (d, 1H), 5.03(brs, 1H), 4.19(brs, 2H), 2.77-2.83(m, 1H), 2.35-2.44(m, 2H), 2.24(brs, 1H), 1.75(brs, 2H), 1.57-1.66 (m, 8H), 1.36-1.38(d, 3H), 0.73-0.94 (m, 4H). LC-MS: (M+H)+ = 379.2; HPLC purity = 97.64% .

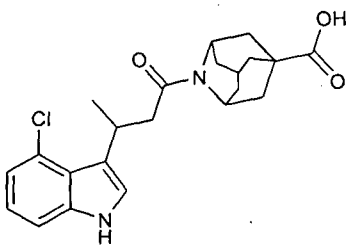
EXAMPLE 42: 3-[4-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indole-4-carbonitrile (42)



(42)

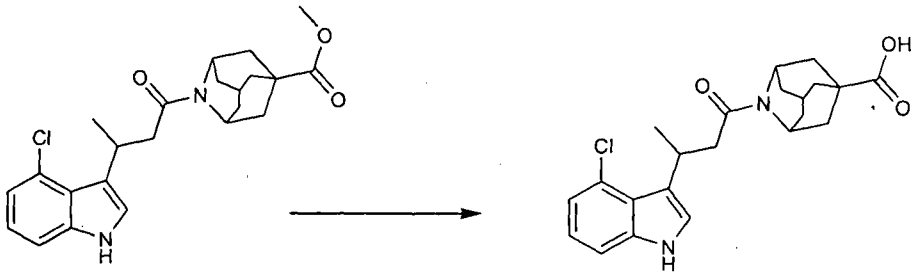
Synthesis of Compound (42): Compound (42) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (42). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ8.97(s,1H), 7.47-7.50(d,1H), 7.38-7.40(d,1H), 7.18(m,1H), 7.07-7.13(m,1H), 4.95(s,1H), 4.30(s,1H), 3.86-3.93(m,1H), 2.81-2.91(m,1H), 2.56-2.66(m,1H), 2.23(s,1H), 1.57-1.74(m,10H), 1.39-1.41(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 364.2; HPLC purity = 97.36 %.

EXAMPLE 43: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (43)



(43)

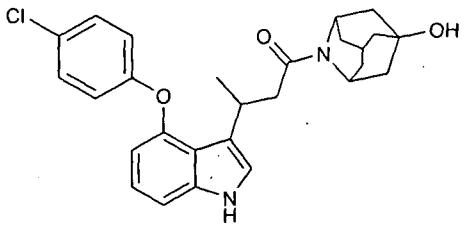
SYNTHETIC SCHEME 14



Intermediate 45 (43)

Synthesis of Compound (43): Compound (43) was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-26 (Scheme 4). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (43). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 12.25(s,1H), 11.20(s,1H), 7.29-7.31(m,2H), 6.96-7.04(m,2H), 4.78(s,1H), 4.28(s,1H), 3.92-3.99(m,1H), 2.55-2.76(m,2H), 2.11(s,1H), 1.59-1.89(m,10H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 401.1; HPLC purity = 89.33 %.

EXAMPLE 44: 3-[4-(4-chlorophenoxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (44)

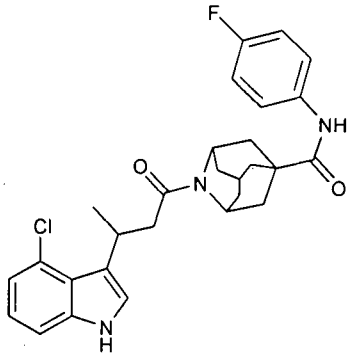


(44)

Synthesis of Compound (44): Compound (44) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum

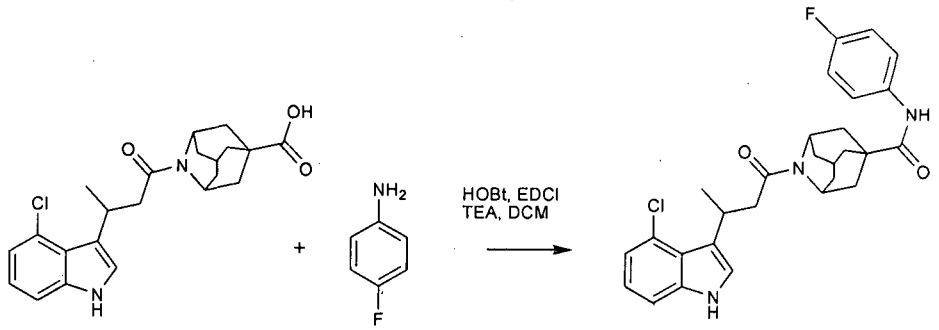
ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (44). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.12(s,1H), 7.21-7.24(m,2H), 7.04-7.07(m,2H), 6.94-7.01(m,2H), 6.92-6.93(m,1H), 6.40-6.43(d,1H), 4.94(s,1H), 4.11(s,1H), 3.57-3.63(m,1H), 2.78-2.85(m,1H), 2.32-2.42(m,1H), 2.16(s,1H), 1.66-1.69(d,3H), 1.43-1.47(m,7H), 1.38-1.39(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 465.2; HPLC purity = 99.73 %.

EXAMPLE 45: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-*N*-(4-fluorophenyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxamide (45)



(45)

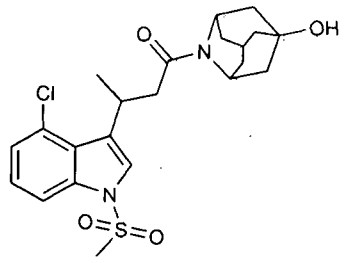
SYNTHETIC SCHEME 15



(43) Starting Material 12 (45)

Synthesis of Compound (45): Compound (45) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (45). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.21-8.24(d,1H), 7.34-7.42(m,2H), 7.19(m,2H), 6.91-7.04(m,5H), 4.96(s,1H), 4.18(s,1H), 4.01-4.12(m,1H), 2.80-2.89(m,1H), 2.41-2.59(m,1H), 2.19-2.26(m,1H), 1.60-1.97m,10H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 494.2; HPLC purity = 98.06 %.

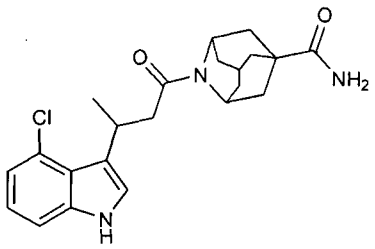
EXAMPLE 46: 3-[4-chloro-1-(methylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (46)



(46)

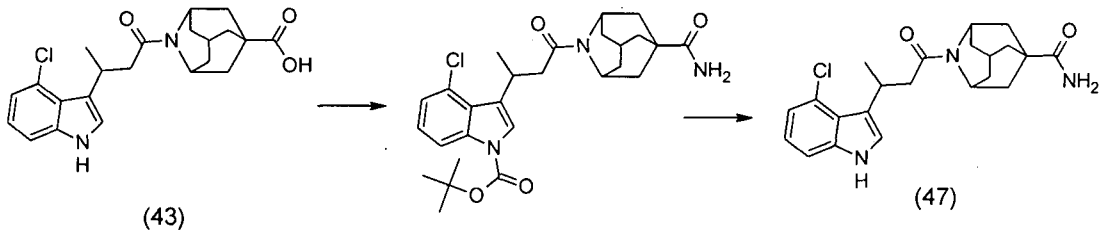
Synthesis of Compound (46): Compound (46) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (46). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.74-7.77(m, 1H), 7.20-7.22(m, 3H), 5.01(s, 1H), 4.22(s, 1H), 4.08(s, 1H), 3.02(s,3H), 2.73-2.802(m,1H), 2.33-2.42(m,1H), 2.28(s,1H), 1.77(s,2H), 1.60-1.66(m,9H), 1.34-1.36(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 451.1; HPLC purity = 94.52 %.

EXAMPLE 47: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxamide (47)



(47)

SYNTHETIC SCHEME 16

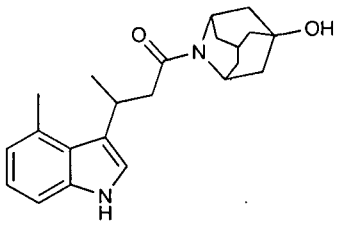


(43) Intermediate 46 (47)

Synthesis of tert-butyl 3-(4-(5-carbamoyl-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-4-chloro-1H-indole-1-carboxylate (Intermediate-46): To a stirred solution of compound 43 (0.070 g, 0.17 mmol) in MeCN (2 mL), pyridine (0.016 g, 0.21 mmol) was added, followed by di-tert-butyl dicarbonate (0.045 g, 0.21 mmol) and stirred for 1 hour at room temperature. To this solution solid ammonium bicarbonate (0.021 g, 0.27 mmol) was added and stirred at room temperature for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc and concentrated to give Intermediate-46 (30 mg) as white solid.

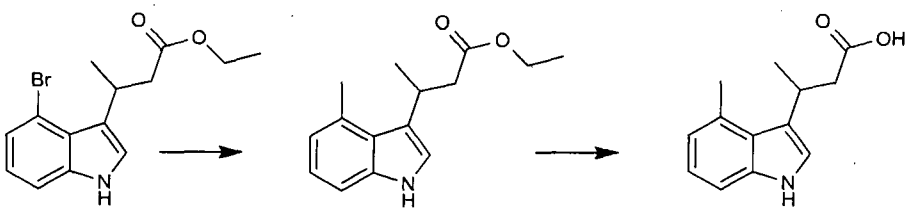
Synthesis of Compound (47): To a stirred solution of Intermediate-46 (0.030 g, 0.017 mmol) in DCM (1 mL), TFA (0.013 g, 0.11 mmol) was added at 0°C and stirred at room temperature for 4 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to remove DCM and TFA. The reaction mixture was further diluted with H_2O and extracted with EtOAc and was then concentrated to give crude material which was purified by using Silica-gel column chromatography eluting with mixture of hexanes: EtOAc to give Compound (47) (145 mg) as white solid. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ11.20(s,1H), 7.29-7.31(d,2H), 6.96-7.04(m,3H), 6.81(s,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 3.89-4.02(m,1H), 2.68-2.72(m,2H), 2.10(s,1H), 1.62-1.85(m,10H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 400.2; HPLC purity = 99.92 %.

EXAMPLE 48: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (48)



(48)

SYNTHETIC SCHEME 17



Intermediate 47 Intermediate 48 Intermediate 49

Synthesis of ethyl 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)butanoate (Intermediate-47):
Intermediate-47 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-41 (Scheme 11).

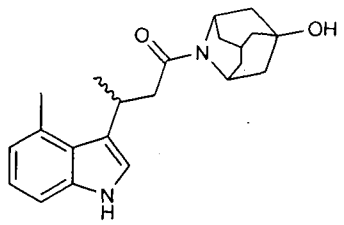
Synthesis of ethyl 3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoate (Intermediate-48):
A 100 mL RB flask fitted with magnetic stirrer and reflux condenser was charged with 25 mL of toluene and 5 mL of water. To the stirred solvent Intermediate-47 (4.4 g, 14.185 mmol) was added followed by the addition of methyl boronic acid (1.696 g, 28.37 mmol), Potassium phosphate tribasic (10.535 g, 49.647 mmol) and tricyclohexyl phosphine (0.397 g, 1.4185 mmol). The resulting mass was stirred at room temperature under argon purging for 30 minutes. Then Palladium acetate (0.159, 0.7092 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 100°C for 16 hours. After completion of the reaction reaction mass was diluted with 10 mL of water and was extracted with ethyl acetate (100 mL X 3) and the combine organic layer was washed with brine solution and was dried over anhydrous sodium sulfate and solvent from the organic layer was removed under reduced pressure to yield the crude compound. Crude mass was purified by column chromatography using 60-120 silica gel and 8% of ethyl acetate in Pet ether as eluent to give Intermediate-48 (2.55 g).

Synthesis of 3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic acid (Intermediate-49):
Compound Intermediate-49 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-42(Scheme 11).

Synthesis of Compound (48): Compound (48) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (48). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)

: δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H), 1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 98.43 %.

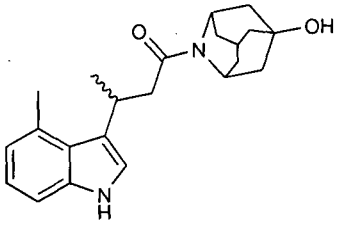
EXAMPLE 49: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (49)



(49)

Synthesis of Compound (49) (Peak-1): Racemate of Compound (48) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (49) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H), 1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 95.87 %; Chiral purity = 100% (RT = 17.45 min), Column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase, hexane :IPA:DCM (75:15:10).

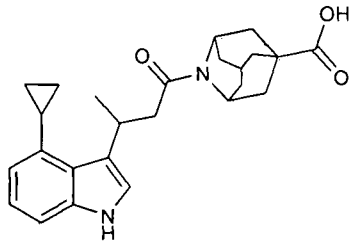
EXAMPLE 50: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (50)



(50)

Synthesis of Compound (50) (peak-2): Racemate of Compound (48) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer, Compound (50) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.78(s,1H), 7.12-7.15(d,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.80(s,1H), 4.64-4.65(d,1H), 4.33(s,1H), 3.69-3.76(m,1H), 2.63-2.68(m,2H), 2.60(s,3H), 2.15-2.19(d,1H), 1.68(s,2H), 1.42-1.63(m,8H), 1.23-1.25(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 98.64 %; Chiral purity = 100% (RT = 21.17 min), Column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase, hexane :IPA:DCM (75:15:10).

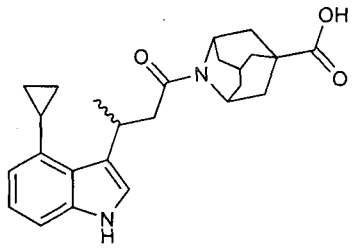
EXAMPLE 51: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (51)



(51)

Synthesis of Compound (51): Compound (51) was synthesized by following the procedure used to make Compound 43 (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (51). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.2; HPLC purity = 91.19 %.

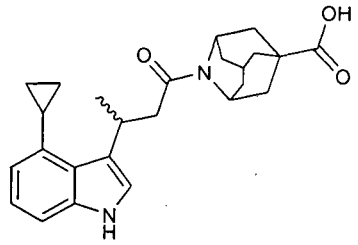
EXAMPLE 52: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (52)



(52)

Synthesis of Compound (52) (peak-1): Racemate of Compound (51) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (52) (peak-1) . 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.3; HPLC purity = 89.77 %; Chiral purity = 100% (RT = 8.29 min), Column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase, hexane :IPA:DCM (75:15:10).

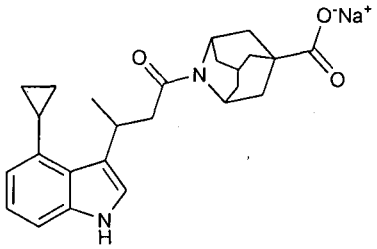
EXAMPLE 53: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (53)



(53)

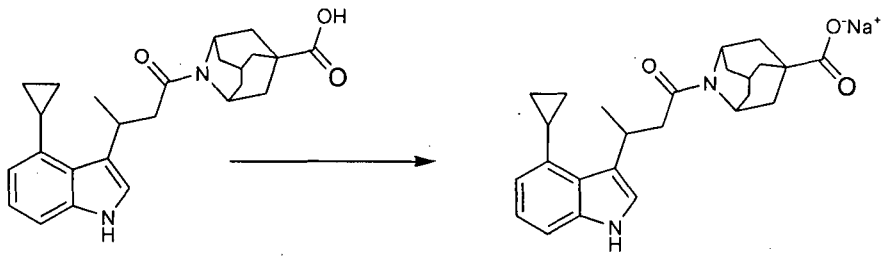
Synthesis of Compound (53) Peak-2: Racemate of Compound (51) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer, Compound (53) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.23(s,1H), 10.801(s,1H), 7.11-7.17(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.75(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(m,1H), 3.37-3.41(m,2H), 2.68-2.73(m,1H), 2.09(s,1H), 1.62-1.88(m,13H), 0.85-00.91(m,2H), 0.70-0.77(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 407.3; HPLC purity = 86.37%; Chiral purity = 94.78% (RT = 11.60 min), Column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase, hexane :IPA:DCM (75:15:10).

EXAMPLE 54: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid sodium salt (sodium salt) (54)



(54)

SYNTHETIC SCHEME 18

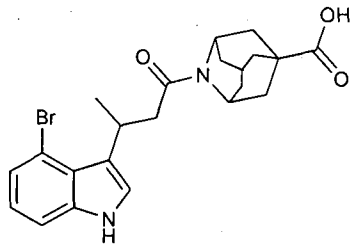


(51) (54)

Synthesis of Compound (54) (Sodium salt): To a stirred solution of Compound (51) (306 mg, 0.72 mmol) in THF: MeOH: H_2O (2 mL: 3mL: 1mL), sodium hydroxide (26 mg, 0.65

mmol) was added at 0°C. Resulted reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 16 hours. Then reaction mixture was concentrated, followed by trituration with mixture of hexane : ether to give Compound (54) (sodium salt) (25 mg) as a white solid. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ. 10.92 (s,1H), 7.12-7.15(m,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.54-6.57(d,1H), 4.69(s,1H), 4.17(s,1H), 4.02-4.03(m,1H), 3.39-3.41(m,2H), 2.61-2.7(m,2H), 1.28-1.79(m,13H), 0.89-0.92(m,2H), 0.70-0.76(m,2H)LC-MS: (M+H)+ = 407.3; HPLC purity = 96.31 %.

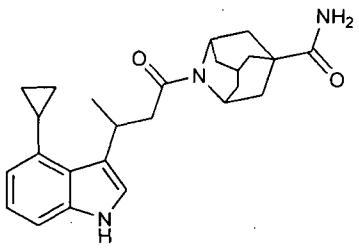
EXAMPLE 55: 2-[3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (55)



(55)

Synthesis of Compound (55): Compound (55) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (55). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.25(s,1H), 11.20(s,1H), 7.32-7.36(m,2H), 7.14-7.17(d,1H), 6.92-6.97(t,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 4.01-4.05(m,1H), 2.70-2.77(m,2H), 2.11(s,2H), 1.60-1.89(m,9H), 1.26-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 445.1; HPLC purity = 90.50 %.

EXAMPLE 56: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxamide (56)

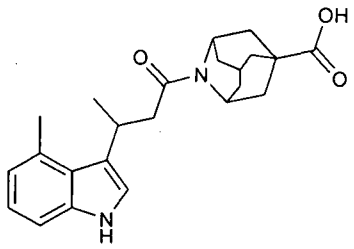


(56)

Synthesis of Compound (56): Compound (56) was synthesized by following the procedure used to make Compound (47) (Scheme 16). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (56). 1H NMR (300 MHz,

DMSO-d6) : δ 10.79(s, 1H), 9.50(s, 2H), 7.01-7.17(m, 1H), 6.88-6.93(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.55-6.58(d, 1H), 4.74(s,1H), 4.26(s,1H), 4.01-4.04(d,1H), 2.6-2.8(m,3H), 2.07-2.08(m,2H), 1.15-1.98(m,12H), 0.83-0.95(m,2H), 0.70-0.95(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 406.2; HPLC purity = 88.73 %.

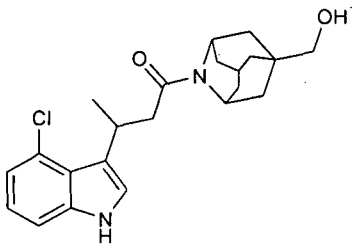
EXAMPLE 57: 2-[3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (57)



(57)

Synthesis of Compound (57): Compound (57) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (57). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.25(s,1H), 10.78(s,1H), 7.12-7.15(m,2H), 6.87-6.92(t,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.74(s,1H), 4.28(s,1H), 3.76-3.80(m,1H), 2.61-2.68(m,5H), 2.08-2.11(m,1H), 1.48-1.88(m,10H), 1.24-1.26(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; HPLC purity = 99.05 %.

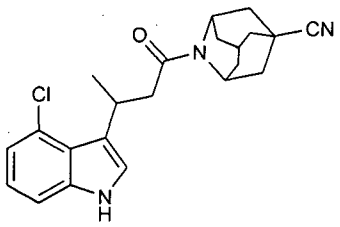
EXAMPLE 58: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(hydroxymethyl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-one (58)



(58)

Synthesis of Compound (58): Compound (58) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (58). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 11.19(s,1H), 7.28-7.31(m,2H), 6.96-7.04(m,2H), 4.72(s,1H), 4.42-4.45(m,1H), 4.24(s,1H), 3.91-3.95(m,1H), 2.99-3.01(m,2H), 2.67-2.75(m,3H), 2.07(s,1H), 1.42-1.63(m,9H), 1.25-1.28(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; HPLC purity = 97.41 %.

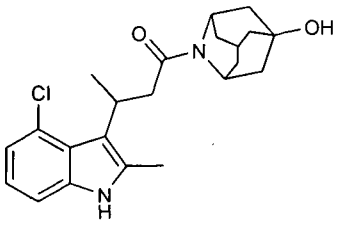
EXAMPLE 59: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (59)



(59)

Synthesis of Compound (59): Compound (59) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (59). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.10(s,1H), 7.21-7.25(m,1H), 7.00-7.03(m,3H), 4.90(s,1H), 4.02-4.12(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.37-2.49(m,1H), 2.06-2.12(m,3H), 1.60-1.94(m,8H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 382.3; HPLC purity = 97.62 %.

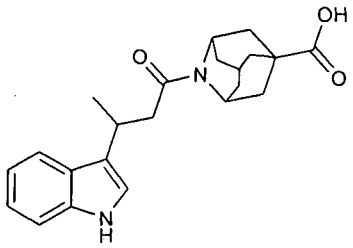
EXAMPLE 60: 3-(4-chloro-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (60)



(60)

Synthesis of Compound (60): Compound (60) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (60). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.86-7.89(d,1H), 7.08-7.10(d,1H), 6.99-7.03(m,1H), 6.88-6.94(t,1H), 4.91-5.00(m,1H), 4.00-4.33(m,2H), 2.56-2.67(m,1H), 2.40(s,3H), 2.21-2.24(m,1H), 1.74-1.80(m,2H), 1.54(m,9H), 1.36-1.38(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; HPLC purity = 98.42 %.

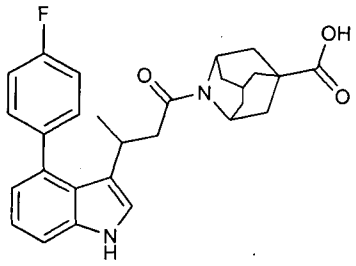
EXAMPLE 61: 2-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (61)



(61)

Synthesis of Compound (61): Compound (61) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (61). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.21(s,1H), 10.77(s,1H), 7.51-7.54(d,1H), 7.29-7.32(m,1H), 7.12-7.13(d,1H), 7.01-7.06(t,1H), 6.92-6.97(t,1H), 4.72(s,1H), 4.20(s,1H), 3.39-3.45(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.09(s,1H), 1.85(s,2H), 1.73-1.77(d,3H), 1.43-1.66(m,6H), 1.29-1.31(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 93.96 %.

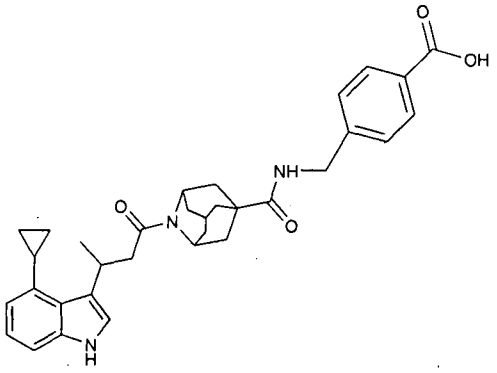
EXAMPLE 62: 2-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (62)



(62)

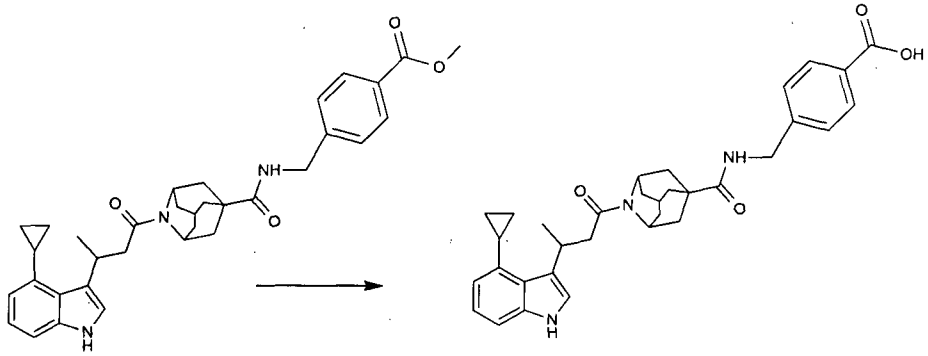
Synthesis of Compound (62): Compound (62) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (62). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.30(s,1H), 7.31-7.39(m,2H), 7.25-7.29(d,1H), 7.08-7.12(t,1H), 7.04-7.05(m,3H), 6.82-6.85(d,1H), 4.75(s,1H), 3.56-3.68(t,1H), 3.13-3.14(d,1H), 2.25-2.30(m,2H), 1.88-1.92(m,3H), 1.71-1.75(m,6H), 1.58(s,3H), 1.48-1.54(d,2H). LC-MS: (M+H)+ = 461.2; HPLC purity = 95.42 %.

EXAMPLE 63: 4-{[({2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}carbonyl)amino]methyl}benzoic acid (63)



(63)

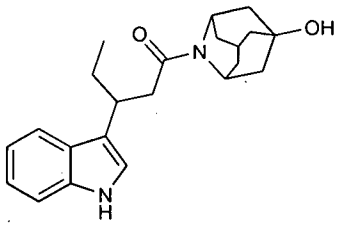
SYNTHETIC SCHEME 19



Intermediate 50 (63)

Synthesis of Compound (63): Compound (63) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (63). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 12.80(s,1H), 10.81(s,1H), 8.12-8.20(m,1H), 7.86-7.89(d,2H), 7.28-7.31(m,2H), 7.12-7.17(t,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.77(s,1H), 4.30(s,2H), 4.04(s,1H), 2.61-2.80(m,1H),2.50-2.54(m,2H), 2.08-2.13(t,1H), 1.86-1.91(m,4H), 1.63-1.78(m,6H), 1.50-1.55(d,1H), 1.28-1.31(d, 3H), 0.89-0.91(m,2H), 0.69-0.74(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 540.3; HPLC purity = 95.62 %.

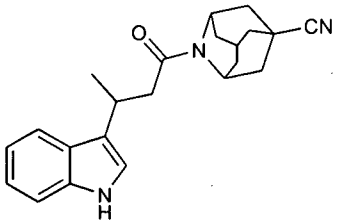
EXAMPLE 64: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)pentan-1-one (64)



(64)

Synthesis of Compound (64): Compound (64) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (64). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.03(s,1H), 7.58-7.61(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 6.99-7.04(t,1H), 6.94(s,1H), 4.93(s,1H), 4.01-4.04(d,1H), 3.25-3.35(m,1H), 2.70-2.79(m,1H), 2.56-2.59(m,1H), 2.03-2.17(d,1H), 1.75-1.85(m,2H), 1.56-1.65(m,5H), 1.31-1.45(m,3H), 1.18-1.22(m,2H), 0.77-0.82(m,3H) LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 94.01 %.

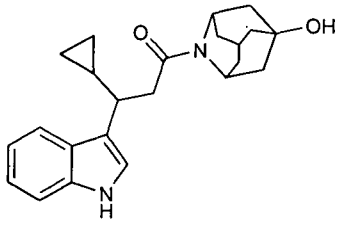
EXAMPLE 65: 2-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (65)



(65)

Synthesis of Compound (65): Compound (65) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (65). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.92-7.95(d,1H), 7.58-7.61(d,1H), 7.27-7.32(t,1H), 7.09-7.13(t,1H), 7.01-7.06(t,1H), 6.95(d,1H), 4.83-4.87(d,1H), 3.83-3.94(d,1H), 3.55-3.62(m,1H), 2.69-2.77(m,1H), 2.42-2.50(m,1H), 2.07-2.10(m,1H), 1.93-2.00(m,4H), 1.86(s,1H), 1.74-1.79(d,1H), 1.57-1.64(m,4H), 1.40-1.43(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 348.2; HPLC purity = 91.69 %.

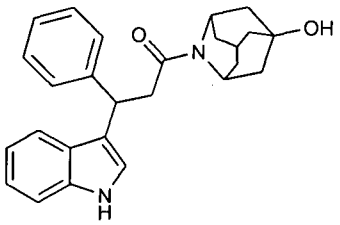
EXAMPLE 66: 3-cyclopropyl-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (66)



(66)

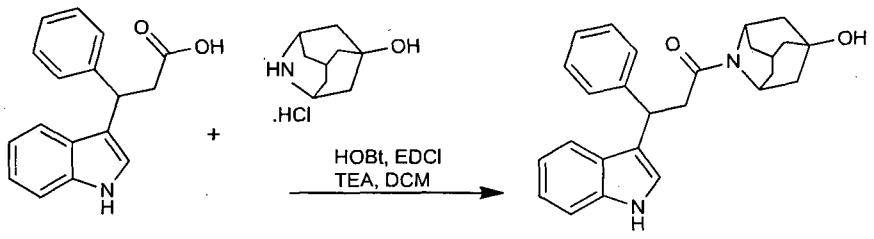
Synthesis of Compound (66): Compound (66) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (66). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.01-8.05(m,1H), 7.59-7.62(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.07-7.12(t,1H), 6.98-7.04(m,2H), 4.93(s,1H), 4.60-4.61(d,1H), 4.08-4.11(d,1H), 2.84-2.91(m,1H), 2.65-2.78(m,2H), 2.04-2.18(s,1H), 1.65(s,2H), 1.57(s,2H), 1.44(m,2H), 1.32-1.34(m,3H), 0.47-0.56(m,1H), 0.35-0.39(m,1H), 0.25-0.32(m,1H), 0.06-0.13(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2; HPLC purity = 93.07 %.

EXAMPLE 67: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-one (67)



(67)

SYNTHETIC SCHEME 20

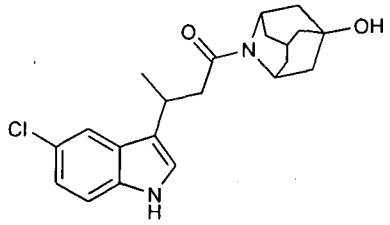


Intermediate 51 (67)

Synthesis of 3-(1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoic acid (Intermediate-51):
Intermediate-51 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-42 (Scheme 11).

Synthesis of Compound **(67):** Compound (67) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (67). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.85(s,1H), 7.28-7.33(m,5H), 7.18-7.23(t,2H), 7.07-7.12(t,1H), 6.97-7.02(t,1H), 6.83-6.88(t,1H), 4.67-4.71(m,1H), 4.62-4.65(m,1H), 4.56(s,1H), 4.35(s,1H), 3.01-3.08(m,2H), 1.98-2.13(d,1H), 1.63(s,2H), 1.55(s,1H), 1.47-1.50(d,3H), 1.38-1.41(m,2H), 1.25-1.28(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; HPLC purity = 94.67 %.

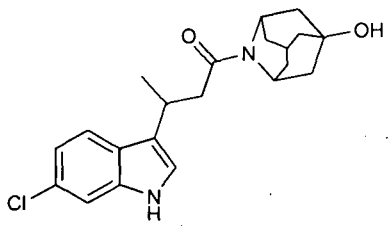
EXAMPLE 68: 3-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (68)



(68)

Synthesis of Compound (68): Compound (68) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (68). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.10(s,1H), 7.55-7.56(d,1H), 7.21-7.25(d,1H), 7.04-7.07(d,1H), 6.99(s,1H), 4.97(s,1H), 4.03-4.13(m,1H), 3.54-3.62(m,1H), 2.64-2.72(d,1H), 2.44-2.54(d,1H), 2.15-2.30(m,2H), 1.76(s,4H), 1.70(s,3H), 1.62(s,2H), 1.38-1.40(d,3H) .LC-MS: (M+H)+ = 373.1; HPLC purity = 92.50 %.

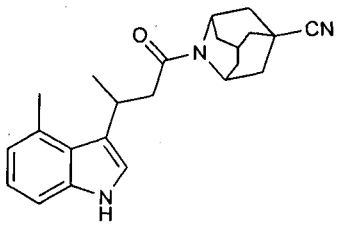
EXAMPLE 69: 3-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (69)



(69)

Synthesis of Compound (69): Compound (69) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (69). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.03(s,1H), 7.49-7.51(d,1H), 7.27(s,1H), 6.95-7.01(m,2H), 4.91-5.01(s,1H), 4.08(s,1H), 3.56-3.58(m,1H), 2.69-2.73(d,1H), 2.54(s,1H), 2.11-2.27(m,1H), 1.8(s,1H), 1.68(s,9H), 1.37-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 373.1; HPLC purity = 91.91 %.

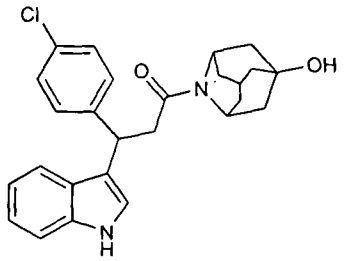
EXAMPLE 70: 2-[3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (70)



(70)

Synthesis of Compound (70): Compound (70) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (70). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.94(s,1H), 7.12-7.14(d,1H), 6.96-7.02(m,2H), 6.77-6.79(d,1H), 4.91(s,1H), 4.04(s,1H), 3.89(s,1H), 2.65(s,3H), 2.37-2.48(m,1H), 2.25-2.30(m,1H), 2.12(s,2H), 2.06(s,2H), 1.98-2.02(d,2H), 1.86-1.94(s,2H), 1.71-1.77(m,3H), 1.34-1.36(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 362.2; HPLC purity = 95.85 %.

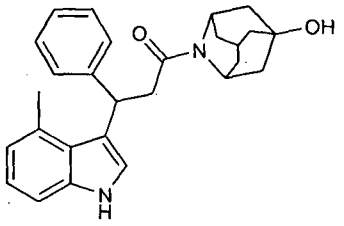
EXAMPLE 71: 3-(4-chlorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (71)



(71)

Synthesis of Compound (71): Compound (71) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (71). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.01-8.13(t,1H), 7.25-7.28(d,2H), 7.18(m,4H), 7.05-7.10(t,1H), 6.93-6.96(d,2H), 4.92(s,1H), 4.79(s,1H), 4.11(s,1H), 2.97-3.05(m,2H), 2.15(s,1H), 1.69(s,7H), 1.45(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 435.1; HPLC purity = 95.96 %.

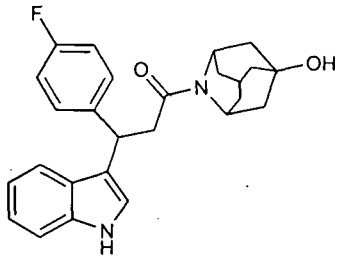
EXAMPLE 72: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-one (72)



(72)

Synthesis of Compound (72): Compound (72) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (72). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.13-8.21(d,1H), 7.14-7.15(d,4H), 7.04-7.11(m,2H), 6.99(s,1H), 6.90-6.96(m,1H), 6.64-6.66(d,1H), 5.08-5.13(t,1H), 4.92(s,1H), 4.13(s,1H), 2.89-3.02(m,2H), 2.4(d,3H), 2.08-2.21(m,1H), 1.81(s,1H), 1.68(s,2H), 1.62(s,2H), 1.39(s,2H), 0.78-0.90(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 415.2; HPLC purity = 99.51 %.

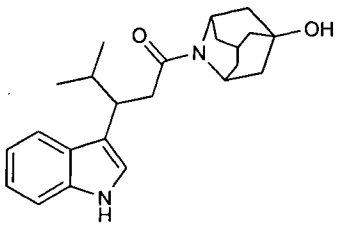
EXAMPLE 73: 3-(4-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (73)



(73)

Synthesis of Compound (73): Compound (73) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (73). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.87(s,1H), 7.28-7.31(m,5H), 6.98-7.05(m,3H), 6.84-6.89(t,1H), 4.58-4.71(m,3H), 4.36(s,1H), 2.97-3.12(m,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.64(s,2H), 1.41-1.55(m,6H), 1.20.-1.35(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; HPLC purity = 95.83 %.

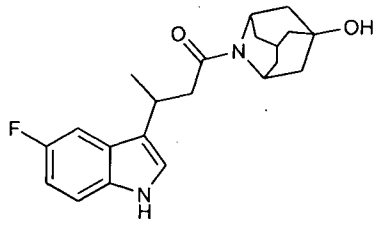
EXAMPLE 74: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-methyl-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)pentan-1-one (74)



(74)

Synthesis of Compound (74): Compound (74) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (74). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.77(s,1H), 7.11-7.13(d,2H), 6.85-6.90(t,1H), 6.64-6.66(d,1H), 4.66(s,1H), 4.58-4.62(d,1H), 4.38-4.40(d,1H), 3.70(s,1H), 2.67-2.76(m,2H), 2.64(s,3H), 2.05-2.16(d,1H), 1.84-1.86(m,1H), 1.52-1.64(m,5H), 1.36-1.48(m,5H), 0.82-0.90(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; HPLC purity = 97.77 %.

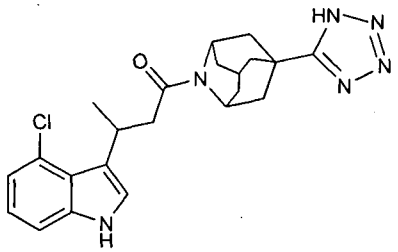
EXAMPLE 75: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (75)



(75)

Synthesis of Compound (75): Compound (75) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (75). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.88(s, 1H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.21-7.24(m, 1H), 6.85-6.91(m, 1H), 4.78(s,1H), 4.58-4.64(d,1H), 4.23-4.25(d,1H), 3.16-3.39(m,2H), 2.53-2.69(m,2H), 2.15-2.17(m,1H), 1.65(s,2H), 1.54-1.57(m,3H), 1.36-1.49(m,4H), 1.29-1.30(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 356.1; HPLC purity = 98.0 %.

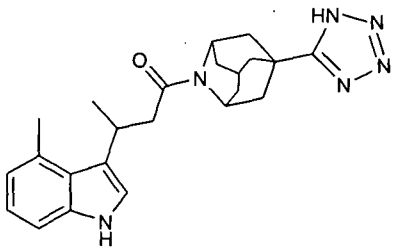
EXAMPLE 76: 3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-one (76)



(76)

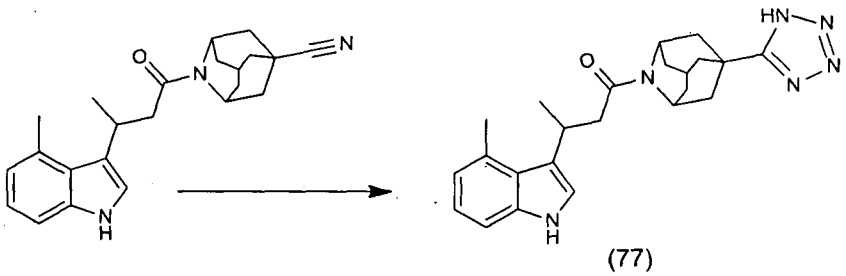
Synthesis of Compound (76): Compound (76) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (76). 1H NMR (300 MHz, CD3OD) : δ 7.10-7.21(m,3H), 6.93(s,2H), 4.30-4.35(d,1H), 4.08(s,1H), 2.89(s,1H), 2.54-2.61(m,2H), 1.90-1.94(m,4H), 1.74-1.77(m,5H), 1.24-1.37(m,6H). LC-MS: (M+H)+ = 426.1; HPLC purity = 99.36 %.

EXAMPLE 77: 3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-one (77)



(77)

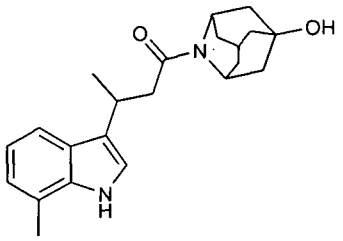
SYNTHETIC SCHEME 21



Intermediate 52 (77)

Synthesis of Compound (77): To a stirred solution of Intermediate-52 (20 mg, 0.05 mmol) in toluene (10 mL) NaN_3 (37 mg, 0.5 mmol) was added along with trimethyltin chloride (49mg, 0.25mmol) under N_2 atmosphere,. Resulted reaction mixture was heated at 110°C for 12 hours. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was quenched with water and was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layer was concentrated to obtain a crude product. The resulted crude product was purified by prep. TLC eluted with DCM: MeOH to give Compound (77) (8 mg) as white solid. 1H NMR (300 MHz, CD3OD) : δ 7.06-7.15(m,2H), 6.84-6.94(m,1H), 6.67-6.72(m,1H), 4.69-4.81(m,1H), 4.30-4.35(d,1H), 3.92-3.98(m,1H), 2.82-2.90(m,1H), 2.68(d,3H), 2.57-2.64(m,1H), 2.21(s,1H), 1.96-2.11(m,5H), 1.8(s,3H), 1.70-1.74(m,2H), 1.57-1.61(d,1H), 1.38-1.40(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 405.2; HPLC purity = 98.31 %.

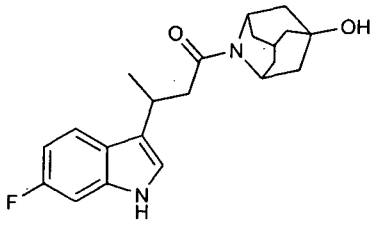
EXAMPLE 78: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (78)



(78)

Synthesis of Compound (78): Compound (78) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (78). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.88(s,1H), 7.44-7.46(d,1H), 6.90-7.03(m,3H), 3.52-3.61(m,1H), 2.72-2.79(m,1H), 2.40-2.50(m,1H), 2.40(m,3H), 2.22-2.23(m,1H), 1.70(s,3H), 1.49-1.61(m,6H), 1.45(s,3H), 1.40-1.43(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 97.30 %.

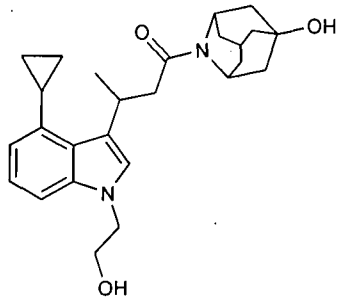
EXAMPLE 79: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (79)



(79)

Synthesis of Compound (79): Compound (79) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (79). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.99(s,1H), 7.55-7.60(m,1H), 6.98-7.04(m,2H), 6.84-6.91(m,1H), 5.04(s,1H), 4.15(s,1H), 3.56-3.68(m,1H), 2.74-2.82(m,1H), 2.48-2.55(m,1H), 2.29-2.18(s,1H), 1.76(s,2H), 1.67(s,2H), 1.57-1.62(m,4H), 1.48-1.50(m,2H), 1.43-1.46(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.2; HPLC purity = 91.94 %.

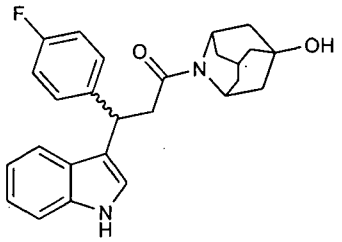
EXAMPLE 80: 3-[4-cyclopropyl-1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (80)



(80)

Synthesis of Compound (80): Compound (80) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (80). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.14-7.19(m,1H), 7.06-7.11(m,1H), 7.00(s,1H), 6.73-6.75(d,1H), 5.06(s,1H), 4.27(s,1H), 4.20-4.24(m,3H), 3.91-3.95(m,2H), 2.76-2.90(m,1H), 2.56-2.64(m,1H), 2.43-2.51(m,1H), 2.31(s,1H), 1.79(s,2H), 1.68(s,2H), 1.63-1.65(d,4H), 1.57(s,3H), 1.42-1.46(m,3H), 0.97-1.02(m,2H), 0.79-0.90(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 423.2; HPLC purity = 97.26 %.

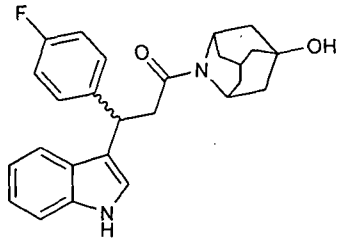
EXAMPLE 81: 3-(4-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (81)



(81)

Synthesis of Compound (81) (peak-1): Racemate of Compound (73) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (81) (peak-1) 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 10.87(s,1H), 7.20(m,5H), 7.00-7.05(m,3H), 6.83(m,1H), 4.66-4.68(m,1H), 4.58(m,2H), 4.40(s,1H), 3.10(s,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.61.23-1.55(m,8H), 1.11-1.15(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; HPLC purity = 94.26 %; Chiral purity = 100% (RT=8.57 min), Chiral column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase hexane:EtOH:DCM (75:15:10).

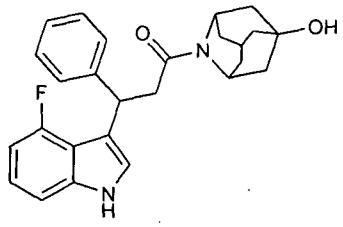
EXAMPLE 82: 3-(4-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (82)



(82)

Synthesis of Compound (82) (peak-2): Racemate of Compound (73) was separated by using chiral HPLC to give enantiomer Compound (82) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3)*: δ 10.87(s,1H), 7.20(m,5H), 7.00-7.05(m,3H), 6.83(m,1H), 4.66-4.68(m,1H), 4.58(m,2H), 4.40(s,1H), 3.10(s,2H), 2.08-2.13(d,1H), 1.61.23-1.55(m,8H), 1.11-1.15(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; HPLC purity = 97.71 %; Chiral purity = 100% (RT=10.56 min), Chiral column: Chiralpak IC 4.6mmX250mm, Mobile phase hexane:EtOH:DCM (75:15:10).

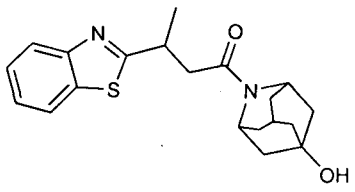
EXAMPLE 83: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (83)



(83)

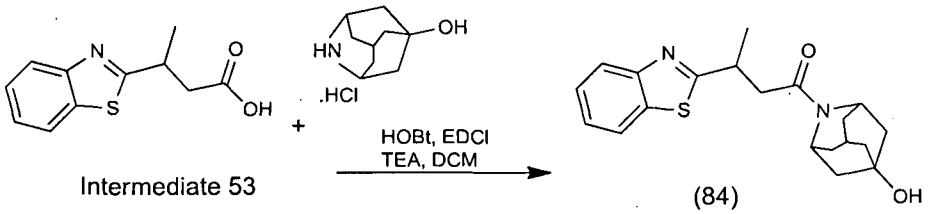
Synthesis of Compound (83): Compound (83) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (83). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ11.17(s,1H), 7.35-7.37(m,1H), 7.14-7.27(m,4H), 7.06-7.11(m,2H), 6.93-7.00(m,1H), 6.58-6.64(m,1H), 4.80-4.85(t,1H), 4.70(s,1H), 4.60-4.65(d,1H), 4.37(s,1H), 2.93-3.17(m,2H), 2.07-2.27(m,2H), 1.64(s,2H), 1.40-1.53(m,3H), 1.36(m,2H), 1.23-1.28(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 419.2; HPLC purity = 96.72 %.

EXAMPLE 84: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (84)



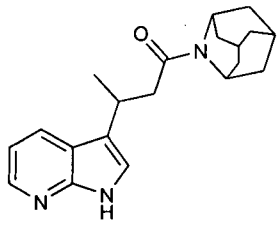
(84)

SYNTHETIC SCHEME 22



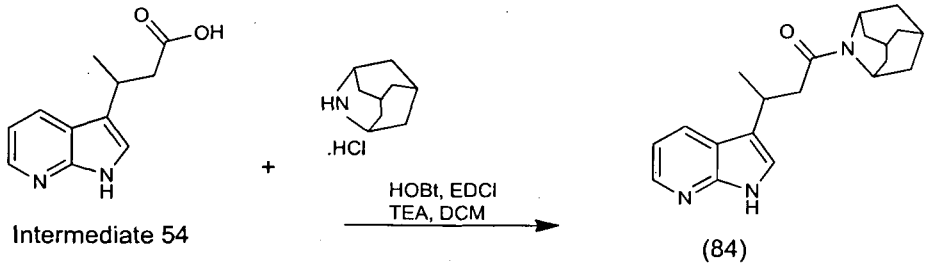
Synthesis of Compound (84): Intermediate-53 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-36 (Scheme 7). Compound (84) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain (84). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.90-7.93(d,1H), 7.76-7.79(d,1H), 7.36-7.41(t,1H), 7.26-7.31(t,1H), 4.96(s,1H), 4.33(s,1H), 3.84-3.86(d,1H), 3.04-3.11(m,1H), 2.58-2.73(m,1H), 2.23-2.27(d,1H), 1.72-1.76(d,4H), 1.55-1.65(m,6H), 1.45-1.47(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 357.1; HPLC purity = 98.96 %.

EXAMPLE 85: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-one (85)



(85)

SYNTHETIC SCHEME 23



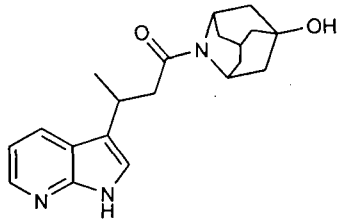
Intermediate 54 (84)

Synthesis of 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoic acid (Intermediate-54):

Intermediate-54 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-42 (Scheme 11).

Synthesis of Compound (85): Compound (85) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate as eluent to obtain Compound (85). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 9.29(s,1H), 8.19-8.21(m,1H), 7.93-7.96(m,1H), 7.07(s,1H), 6.97-7.01(m,1H), 4.76(s,1H), 3.89(s,1H), 3.52-3.66(m,1H), 2.65-2.73(m,1H), 2.42-2.49(m,1H), 1.97(s,1H), 1.84(s,1H),1.65-1.68(m,4H), 1.61-1.65(m,3H), 1.56-1.57(d,2H), 1.41-1.49(m,1H), 1.35(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 324.2; HPLC purity = 94.58 %.

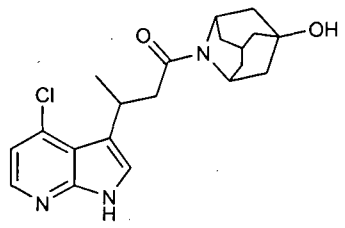
EXAMPLE 86: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-one (86)



(86)

Synthesis of Compound (86): Compound (86) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (86). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.82-9.01(m,1H), 8.19-8.21(d,1H), 7.94-7.96(m,1H), 7.05(s,1H), 6.98-7.02(m,1H), 4.96(s,1H), 4.08(s,1H), 3.55-3.62(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.42-2.55(m,1H), 2.09-2.29(m,1H), 1.69(s,3H), 1.50(s,2H), 1.18-1.44(m,5H), 1.18(s,1H), 0.78-0.98(m,2H). LC-MS: (M+H)+ = 340.2; HPLC purity = 99.20 %.

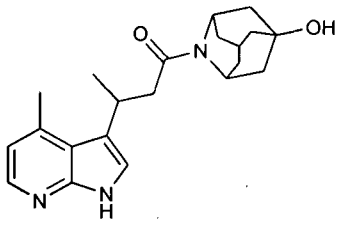
EXAMPLE 87: 3-(4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (87)



(87)

Synthesis of Compound (87): Compound (87) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (87). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ11.77(s,1H), 8.09-8.11(d,1H), 7.38-7.43(m,1H), 7.10-7.11(d,1H), 4.80(s,1H), 4.66(s,1H), 4.35(s,1H), 3.84(s,1H), 2.69(m,3H),2.18(s,1H), 1.45-1.68(m,9H), 1.23-1.30(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 374.2; HPLC purity = 96.68%.

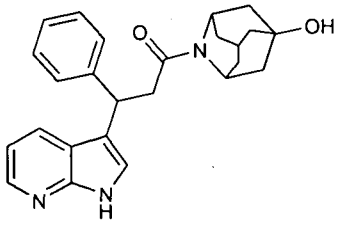
EXAMPLE 88: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-one (88)



(88)

Synthesis of Compound (88): Compound (88) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (88). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ11.91-11.95(d,1H), 7.97-7.99(d,1H), 7.26-7.29(d,1H), 7.05-7.06(d,1H), 4.89-4.94(d,1H), 4.26(s,1H), 3.91(s,1H) , 3.04-3.06 (m,1H), 2.90(s,3H), 2.50-2.66(m,2H)(, 2.27(s,1H), 1.36-1.78(m,9H), 1.29-1.32(d,3H). LC-MS: (M+H)+ = 354.2; HPLC purity = 99.38%.

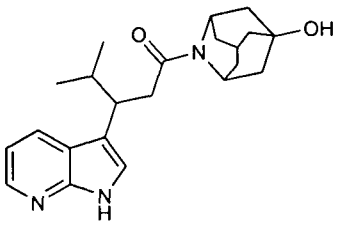
EXAMPLE 89: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-one (89)



(89)

Synthesis of Compound (89): Compound (89) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (89). LC-MS: (M+H)+ = 402.2; HPLC purity = 95.83%.

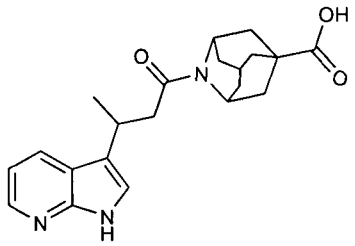
EXAMPLE 90: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-methyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentan-1-one (90)



(90)

Synthesis of Compound (90): Compound (90) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using Petroleum ether: Ethyl acetate (1:4) as eluent to obtain Compound (90). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ11.48-11.50(d,1H), 8.28-8.33(t,1H), 8.14-8.16(d,1H), 7.22(m,2H), 4.75-4.80(d,1H), 4.13(s,1H), 3.32-3.37(m,1H), 2.63-2.69(m,3H), 2.12-2.20(d,1H), 1.95-2.04(m,1H), 1.36-1.70(m,9H), 0.89-0.93(m,3H), 0.77-0.81(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 368.2; HPLC purity = 94.67%.

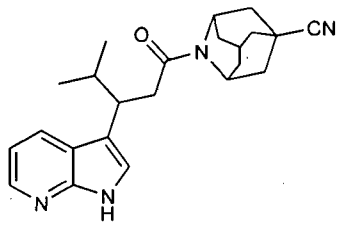
EXAMPLE 91: 2-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (91)



(91)

Synthesis of Compound (91): Compound (91) was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-26 (Scheme 4). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (91). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ11.09(s,1H), 8.08-8.13(m,2H), 7.06-7.10(m,2H), 4.71(s,1H), 3.64-3.72(m,2H), 2.66-2.74(t,1H), 2.36-2.41(m,1H), 2.01-2.04(d,1H), 1.80-1.84(d,1H), 1.48-1.70(m,8H), 1.43-1.45(d,3H), 1.18-1.22(m,1H). LC-MS: (M+H)+ = 368.2; HPLC purity = 98.93%.

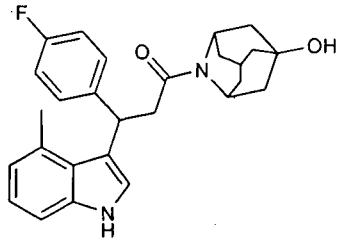
EXAMPLE 92: 2-[4-methyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (92)



(92)

Synthesis of Compound (92): Compound (92) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (92). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 10.75-10.78(d,1H), 8.18-8.25(m,2H), 7.19-7.20(m,2H), 4.72(s,1H), 4.03(s,1H), 3.33-3.35(m,1H), 2.61-2.70(m,2H), 2.13(s,1H), 1.97-2.02(m,4H), 1.81-1.90(m,2H), 1.09-1.68(m,5H), 0.90-0.92(m,3H), 0.77-0.79(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 377.2; HPLC purity = 97.71%.

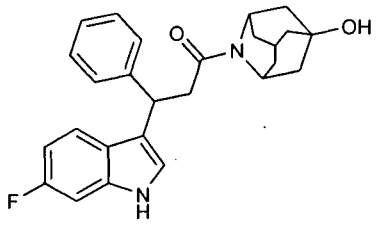
EXAMPLE 93: 3-(4-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (93)



(93)

Synthesis of Compound (93): Compound (93) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (93). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.91(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.12-7.15(d, 1H), 7.01-7.06(t, 2H), 6.85-6.902(t, 1H), 6.58-6.60(d,1H), 4.99-5.02(m,1H), 4.74(m,1H), 4.58-4.66(d,1H), 4.36(m,1H), 2.95-2.97(m,2H), 2.42(s,3H), 2.07-2.17(m,1H), 1.28-1.65(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 433.2; HPLC purity = 94.79%.

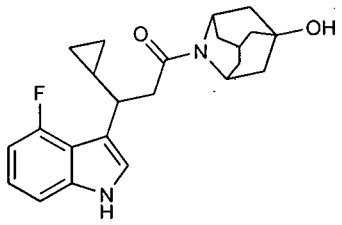
EXAMPLE 94: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (94)



(94)

Synthesis of Compound (94): Compound (94) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (94). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.94(s,1H), 7.30-7.32(m,4H), 7.19-7.26(m,2H), 7.04-7.13(m,2H), 6.69-6.75(t,1H), 4.71(s,1H), 4.56-4.65(m,2H), 4.35(s,1H), 3.02-3.05(m,2H), 2.06-2.13(d,1H), 1.63(s,2H), 1.20-1.59(m,8H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 419.1; HPLC purity = 93.86%.

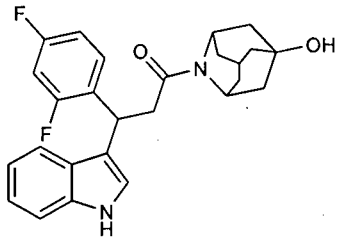
EXAMPLE 95: 3-cyclopropyl-3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (95)



(95)

Synthesis of Compound (95): Compound (95) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (95). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.13(s,1H), 6.93-7.08(m,3H), 6.66-6.73(m,1H), 4.93(s,1H), 4.24(s,1H), 2.94-3.04(m,1H), 2.66-2.75(m,1H), 2.60(s,1H), 2.08-2.20(d,1H), 1.21-1.67(m,10H), 0.76-0.97(m,1H), 0.49-0.53(m,1H), 0.26-0.32(m,2H), 0.05-0.07(m,1H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 383.1; HPLC purity = 96.02%.

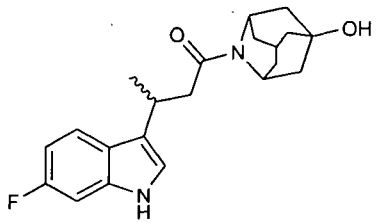
EXAMPLE 96: 3-(2,4-difluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (96)



(96)

Synthesis of Compound (96): Compound (96) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (96). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 10.90(s, 1H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.11-7.15(t, 1H), 6.97-7.05(t, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 4.93(t,1H), 4.69(s,1H), 4.62-4.64(d,1H), 4.40(s,1H), 2.72-3.11(m,2H), 2.14-2.27(m,1H), 1.24-1.66(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 437.1; HPLC purity = 92.20%.

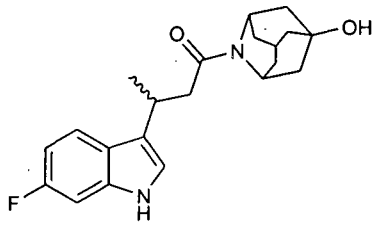
EXAMPLE 97: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one peak-1 (97)



(97)

Synthesis of Compound (97) (peak-1): Racemate of (79) was separated by chiral HPLC column chromatography to give Compound (97) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.90(S,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.92-6.97(m,2H), 6.78-6.84(t,1H), 4.97(s,1H), 4.09(s,1H), 3.52-3.96(m,1H), 2.67-2.75(m,1H), 2.41-2.48(m,1H), 2.11-2.22(d,1H), 1.60(m,6H), 1.36-1.39(m,6H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; HPLC purity = 93.22%; Chiral purity: 100% (RT = 15.45 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

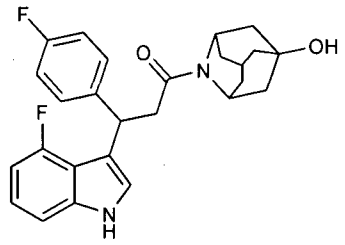
EXAMPLE 98: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one peak-) (98)



(98)

Synthesis of Compound (98) (peak-2): Racemate of Compound (79) was separated by chiral HPLC column chromatography to give Compound (98) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.89(S,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.93-6.97(m,2H), 6.78-6.84(t,1H), 4.97(s,1H), 4.08(s,1H), 3.52-3.59(m,1H), 2.67-2.75(m,1H), 2.41-2.48(m,1H), 2.11-2.22(d,1H), 1.54-1.69(m,9H), 1.36-1.38(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.2; HPLC purity = 95.14%; Chiral purity: 99.35% (RT = 19.0 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

EXAMPLE 99: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (99)

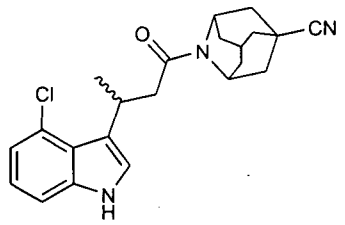


(99)

Synthesis of Compound (99):

Compound (99) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (99). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.19-11.23(d,1H), 7.37(s,1H), 7.27-7.29(t,2H), 7.12-7.14(d,1H), 6.93-7.05(m,3H), 6.58-6.65(m,1H), 4.80-4.84(m,1H), 4.70(s,1H), 4.59-4.65(d,1H), 4.37(s,1H), 2.96-3.11(m,2H), 2.08-2.16(d,1H), 1.29-1.65(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 437.1; HPLC purity = 99.01%.

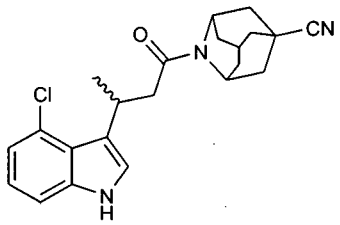
EXAMPLE 100: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile peak-1 (100):



(100)

Synthesis of Compound (100) (peak-1): Racemate of Compound (59) was separated by preparative chiral column to give Compound (100) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06(s,1H), 7.32(m,1H), 7.00-7.02(m,3H), 4.90(s,1H), 3.96-4.11(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.40-2.48(m,1H), 1.60-2.12(m,11H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 382.1; HPLC purity = 98.74%; Chiral purity: 100% (RT = 16.17 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

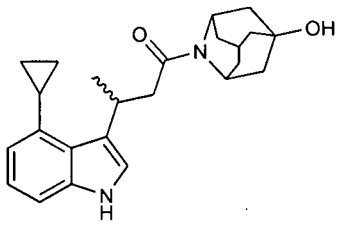
EXAMPLE 101: 2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile peak-2 (101):



(101)

Synthesis of Compound (101) (peak-2): Racemate of Compound (59) was separated by preparative chiral column to give Compound (101) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.07(s,1H), 7.00-7.04(m,4H), 4.90(s,1H), 3.96-4.11(m,2H), 2.77-2.87(m,1H), 2.40-2.48(m,1H), 1.60-2.12(m,11H), 1.37-1.40(m,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 382.1; HPLC purity = 98.08%; Chiral purity: 100% (RT = 30.89 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

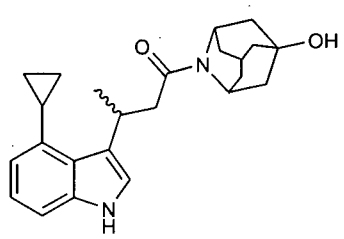
EXAMPLE 102: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one peak-1 (102):



(102)

Synthesis of Compound (102) (peak-1): Racemate of Compound (41) was separated by preparative chiral column to give Compound (102) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.80(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.88-6.963(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.81(s,1H), 4.65(d,1H), 4.32(s,1H), 4.01-4.06(m,1H), 2.67-2.72(m,2H), 2.17(s,1H), 1.43-1.68(m,11H), 1.27-1.30(d,3H), 0.89-0.95(m,2H), 0.73-0.86(m,2H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 379.2; HPLC purity = 98.53%; Chiral purity: 100% (RT = 15.36 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

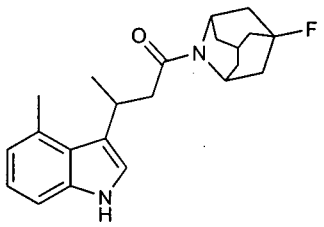
EXAMPLE 103: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one peak-2 (103):



(103)

Synthesis of Compound (103) (peak-2): Racemate of Compound (41) was separated by preparative chiral column to give Compound (103) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.80(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.88-6.93(t,1H), 6.55-6.58(d,1H), 4.81(s,1H), 4.65(d,1H), 4.32(s,1H), 3.97-4.05(m,1H), 2.67-2.72(m,2H), 2.17(s,1H), 1.43-1.68(m,11H), 1.27-1.30(d,3H), 0.83-0.95(m,2H), 0.70-0.74(m,2H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 379.2; HPLC purity = 99.43%; Chiral purity: 100% (RT = 22.17 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7.5:1.5:1.0).

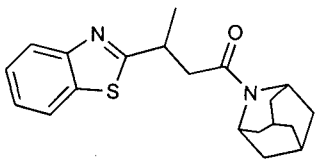
EXAMPLE 104: 1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (104):



(104)

Synthesis of Compound (104): Compound (104) was synthesized by following the procedure used to make Compound (24) (Scheme 12). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexane: EtOAc as eluent to obtain Compound (104). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.79(s,1H), 7.12-7.16(m,2H), 6.87-6.92(mt,1H), 6.67-6.69(d,1H), 4.92(s,1H), 4.48(s,1H), 3.73-3.80(m,1H), 2.65-2.72(m,1H), 2.61(s,3H), 2.27-2.36(m,2H), 1.42-1.93(m,10H), 1.24-1.26(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 355.2; HPLC purity = 98.31%.

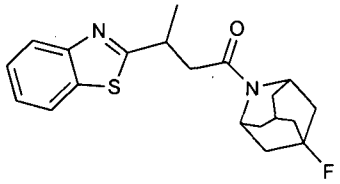
EXAMPLE 105: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butan-1-one (105):



(105)

Synthesis of Compound (105): Compound (105) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexane : EtOAc as eluent to obtain Compound (105). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.87-7.89(d,1H), 7.74-7.77(d,1H), 7.33-7.38(tm1H), 7.23-7.28(t,1H), 4.77(s,1H), 4.05(s,1H), 3.65-3.89(m,1H), 2.96-3.03(m,1H), 2.55-2.57(m,1H), 1.66-2.01(m,12H), 1.33-1.35(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 341.1; HPLC purity = 98.67%.

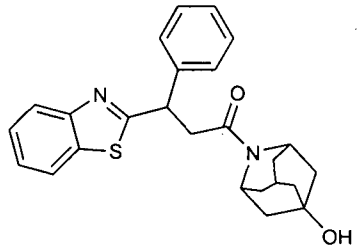
EXAMPLE 106: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (106):



(106)

Synthesis of Compound (106): Compound (106) was synthesized by following the procedure used to make Compound (24) (Scheme 12). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexane: EtOAc as eluent to obtain Compound (106). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85-7.88(d,1H), 7.75-7.78(m,1H), 7.33-7.39(m,1H), 7.23-7.29(m,1H), 5.04(s,1H), 4.40(s,1H), 3.79-3.88(m,1H), 3.01-3.09(m,1H), 2.53-2.61(m,1H), 2.36(d,1H), 1.50-1.88(m,10H), 1.42-1.47(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 359.1; HPLC purity = 95.97%.

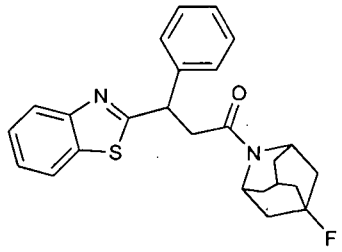
EXAMPLE 107: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (107):



(107)

Synthesis of (107): Compound (107) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (107). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.91-8.00(m,2H), 7.22-7.50(m,7H), 4.95-5.00(m,1H), 4.64-4.69(m,2H), 4.43(s,1H), 3.52-3.59(m,1H), 2.95-3.04(m,1H), 2.08-2.20(m,1H), 1.23-1.79(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 419.1; HPLC purity = 99.70%.

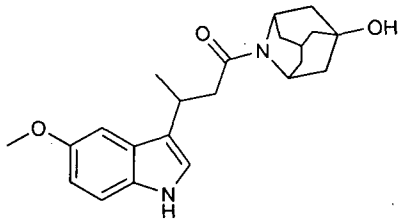
EXAMPLE 108: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (108):



(108)

Synthesis of Compound (108): Compound (108) was synthesized by following the procedure used to make Compound (24) (Scheme 12). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexane: EtOAc as eluent to obtain Compound (108). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ7.90-8.00(m,2H), 7.22-7.50(m,7H), 4.95-5.01(m,1H), 4.82(s,1H), 4.60(s,1H), 3.53-3.61(m,1H), 2.96-3.09(m,1H), 2.27-2.35(m,1H), 1.23-1.79(m,10H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 421.1; HPLC purity = 92.61%.

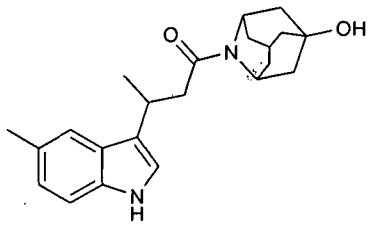
EXAMPLE 109: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (109):



(109)

Synthesis of Compound (109): Compound (109) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (109). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.61(s,1H), 7.18-7.22(d,1H), 7.09(s,1H), 6.96(s,1H), 6.68-6.71(m,1H), 4.79(s,1H), 4.59-4.64(d,1H), 4.25-4.28(m,1H), 3.74(s,3H), 3.37-3.40(m,1H), 2.63-2.72(m,2H), 2.07-2.37(m,1H), 1.27-1.65(m,13H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 369.2; HPLC purity = 98.14%.

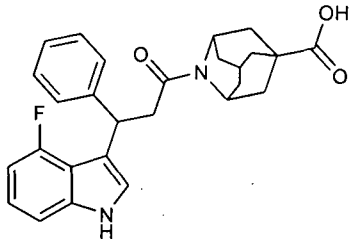
EXAMPLE 110: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (110):



(110)

Synthesis of Compound (110): Compound (110) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (110). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.62(s,1H), 7.29(s,1H), 7.18-7.21(d,1H), 7.06(s,1H), 6.85-6.88(d,1H), 4.80(s,1H), 4.61-4.65(d,1H), 4.28(s,1H), 3.39(m,1H), 2.62-2.72(m,2H), 2.36(s,3H), 2.10-2.27(m,1H), 1.27-1.66(m,13H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 353.2; HPLC purity = 95.0%.

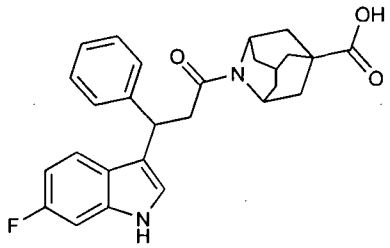
EXAMPLE 111: 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (111):



(111)

Synthesis of Compound (111): Compound (111) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (111).1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.17(s,1H), 11.18(s,1H), 7.37(s,1H), 7.17-7.31(m,4H), 7.05-7.14(m,2H), 6.92-6.99(m,1H), 6.57-6.64(m,1H), 4.81-4.86(t,1H), 4.64(s,1H), 4.31(s,1H), 3.00-3.07(m,2H), 1.30-2.07(m,11H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 447.3; HPLC purity = 98.60%.

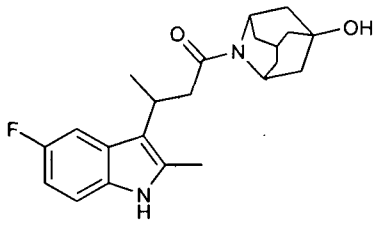
EXAMPLE 112: 2-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (112):



(112)

Synthesis of Compound (112): Compound (112) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (112). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.19(s,1H), 10.94(s,1H), 7.30-7.33(m,4H), 7.18-7.27(m,2H), 7.03-7.13(m,2H), 6.69-6.74(m,1H), 4.61-4.66(m,2H), 4.29(s,1H), 3.02-3.05(d,2H), 2.72(m,2H), 1.32-2.08(m,9H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 447.2; HPLC purity = 96.93%.

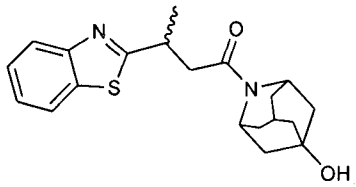
EXAMPLE 113: 3-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (113):



(113)

Synthesis of Compound (113): Compound (113) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (113). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.74(s,1H), 7.26-7.31(m,1H), 7.15-7.20(m,1H), 6.73-6.80(m,1H), 4.72(s,1H), 4.51-4.61(m,1H), 4.09(s,1H), 3.35-3.39(m,1H), 2.70-2.80(m,2H), 2.29(s,3H), 1.97-2.14(d,1H), 0.74-1.60(m,13H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 371.2; HPLC purity = 97.40%.

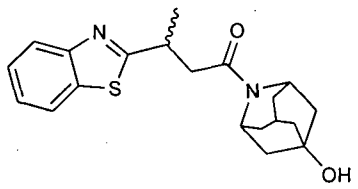
EXAMPLE 114: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one Peak-1 (114):



(114)

Synthesis of Compound (114) (peak-1): Racemate of Compound (84) was separated by preparative chiral HPLC column to give Compound (114) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.96(s,1H), 4.31(s,1H), 3.79-3.86(m,1H), 2.99-3.07(m,1H), 2.54-2.62(m,1H), 2.22-2.27(m,1H), 1.43-1.75(m,14H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; HPLC purity = 99.8%; Chiral purity: 100% (RT = 16.99 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7:2:1).

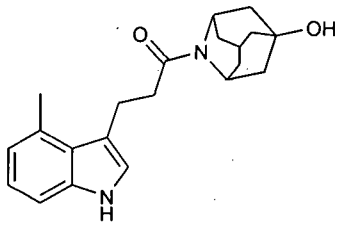
EXAMPLE 115: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one Peak-2 (115):



(115)

Synthesis of Compound (115) (peak-2): Racemate of Compound (84) was separated by preparative chiral HPLC column to give Compound (115) (peak-2).1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86-7.89(d,1H), 7.75-7.78(d,1H), 7.34-7.39(t,1H), 7.24-7.29(t,1H), 4.96(s,1H), 4.31(s,1H), 3.79-3.86(m,1H), 2.99-3.07(m,1H), 2.54-2.62(m,1H), 2.22-2.27(m,1H), 1.43-1.76(m,14H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 357.1; HPLC purity = 99.85%; Chiral purity: 100% (RT = 23.47 min); Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexanes: i-PrOH: DCM (7:2:1).

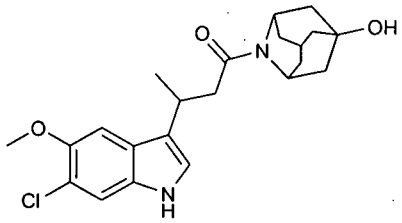
EXAMPLE 116: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (116):



(116)

Synthesis of Compound (116): Compound (116) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (116).1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90(s,1H), 7.10-7.13(d,1H), 6.96-7.01(t,1H), 6.92(d,1H), 6.76-6.78(d,1H), 5.02(s,1H), 4.13(s,1H), 3.18-3.23(m,2H), 2.64(s,3H), 2.58-2.63(m,2H), 2.24(s,1H), 1.49-1.74(m,11H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 339.3; HPLC purity = 91.46%.

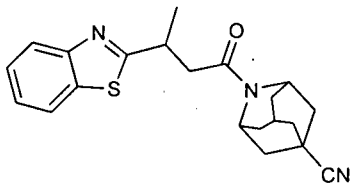
EXAMPLE 117: 3-(6-chloro-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (117):



(117)

Synthesis of Compound (117): Compound (117) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (117). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 403.2; HPLC purity = 99.36%.

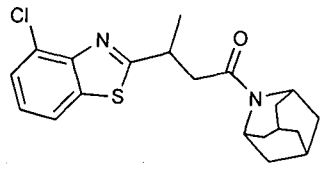
EXAMPLE 118: 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (118):



(118)

Synthesis of Compound (118): Compound (118) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (118). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.84-7.89 (dd, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 1.90-2.18 (m, 8H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 366.2; HPLC purity = 93.68%.

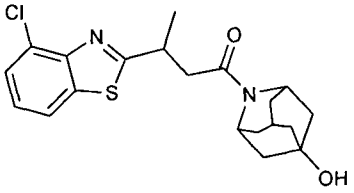
EXAMPLE 119: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butan-1-one (119):



(119)

Synthesis of Compound (119): Compound (119) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexane : EtOAc as eluent to obtain Compound (119). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.64-7.67 (d, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.15-7.21 (dd, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.85-3.92 (q, 1H), 3.04-3.11 (dd, 1H), 2.53-2.61 (dd, 1H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 10H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 375.1; HPLC purity = 98.71%.

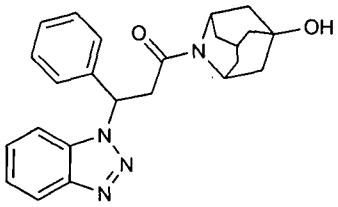
EXAMPLE 120: 3-(4-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (120):



(120)

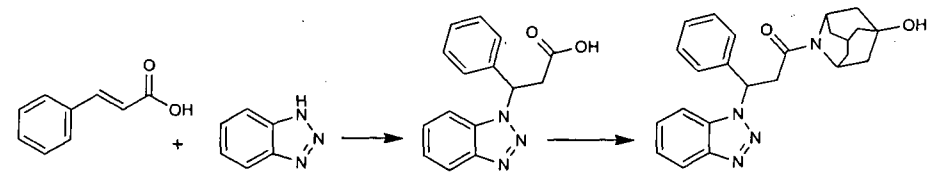
Synthesis of Compound (120): Compound (120) was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (120). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8.02-8.05(d,1H), 7.56-7.58(d,1H), 7.36-7.41(t,1H), 4.65-4.72(m,2H), 4.34(s,1H), 3.80(m,1H), 2.80-3.20(m,2H), 1.45-2.22(m,11H), 1.39-1.42(d,3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 391.1; HPLC purity = 98.58%.

EXAMPLE 121: 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (121):



(121)

SYNTHETIC SCHEME 24

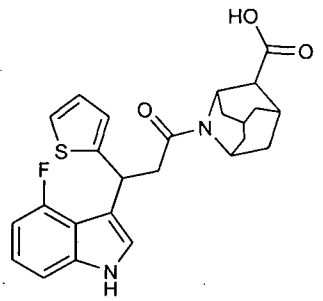


Starting Material 13 Starting Material 8 Intermediate 55 (121)

Synthesis of 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-phenylpropanoic acid (Intermediate-55): A 30mL ACE pressure tube fitted with magnetic stirrer was charged with Starting Material-13 (2 g, 13.4 mmol) and Starting Material-8 (4.8 g, 40.4 mmol). Reaction mixture was heated at 150°C for 12 hours. After completion of reaction, the mixture was diluted with ethyl acetate and concentrated. Resulted crude product was purified by Combiflash column chromatography eluting with hexanes: EtOAc to give Intermediate-55 (2.1 g).

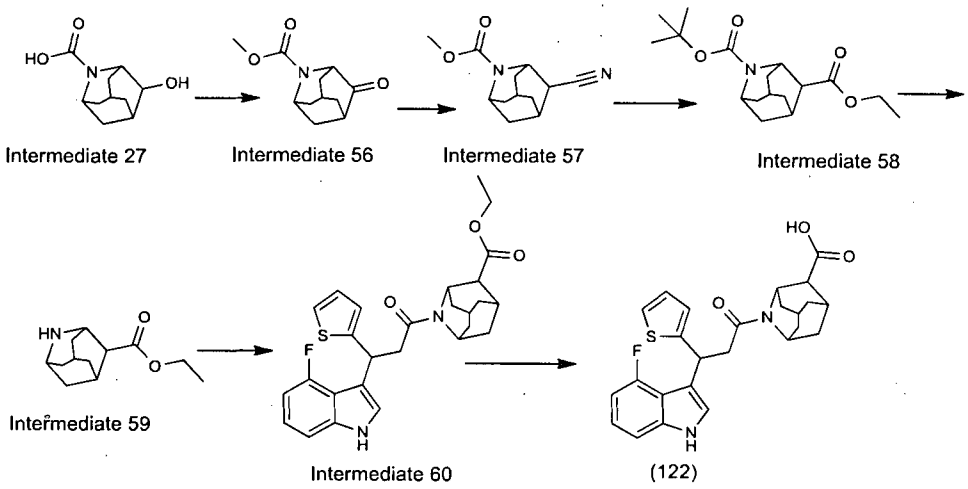
Synthesis of Compound (121): To a stirred solution of Intermediate-55 (75mg, 0.28 mmol) in THF (4 mL) Intermediate-7 (43 mg, 0.28 mmol) and HBTU (126mg, 0.3 mmol) was added. This was followed by addition of DIPEA (108mg, 0.84 mmol) at 0°C. Resulted reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After completion of reaction, the resultant mass was first quenched with water, then extracted with ethyl acetate and then concentrated. Resulted crude product was purified by preparative TLC eluting with hexanes: EtOAc to give compound compound (121)(40 mg) as white solid. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.99-8.02(d,1H), 7.88-7.91(d,1H), 7.45-7.52(m,3H), 7.24-7.39(m,3H), 6.52-6.54(d,1H), 4.66-4.67(d,1H), 4.62(s,1H), 4.46(s,1H), 4.01-4.10(m,1H), 3.23-3.25(m,1H), 2.16(s,1H), 1.23-1.67(m,11H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; HPLC purity = 93.95 %.

EXAMPLE 122: 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-4-carboxylic acid (122):



(122)

SYNTHETIC SCHEME 25



Synthesis of methyl 4-oxo-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate (Intermediate-56):

To a stirred solution of Intermediate-27 (0.5g, 2.3mmol) in DCM (10 mL), PCC (1.01g, 4.7 mmol) was added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 16 hours. After completion of reaction, the resultant mass was quenched with water and extracted with DCM. Organic layer was washed with 10%$NaHCO_3$ solution and concentrated. Resulted crude material was purified by silica gel column chromatography eluting with hexanes: EtOAc to give Intermediate-56 (230 mg).

Synthesis of methyl 4-cyano-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylate (Intermediate-57):

To a stirred solution of Intermediate-56 (0.23g, 1.1 mmol) and Tos MIC (0.3g, 1.5mmol) in DME: EtOH (5 mL: 0.2 mL), t-BuOK (0.37 g, 3.30 mmol) was added at 0°C. The reaction

mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then reaction mixture was filtered. Filtrate portion was concentrated to give Intermediate-57 (230 mg).

Synthesis of 2-*tert*-butyl 4-ethyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2,4-dicarboxylate (Intermediate-58)

A 100mL RB fitted with magnetic stirrer was charged with Intermediate-57 (0.23g, 1.04mmol), and 5N H_2SO_4 (25 mL). The reaction mixture was heated at 100°C for 36 hours. After completion of reaction (monitored by LC-MS), the mixture was cooled to 0°C. Conc. HCl was added to the cooled mixture, followed by addition of EtOH. The mixture was then heated at 90°C for 16 hours. The resultant mass was quenched with water, basified with sodium carbonate and washed with DCM. The aqueous layer was diluted with THF (40 mL) to which TEA (5 mL) and Boc-anhydride (0.360 g, 1.4 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then reaction mixture was extracted with ethyl acetate and concentrated. Resulted crude material was purified by silica gel column chromatography eluting with hexanes: EtOAc to give Intermediate-58 (130 mg).

Synthesis of ethyl 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-4-carboxylate. Trifluoroacetic acid salt (Intermediate-59):

To a stirred solution of Intermediate-58 (0.13g, 0.4 mmol) in DCM (5 mL), TFA (0.1 g, 0.8 mmol) was added at 0°C. Resulted reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. After completion of the reaction (reaction was monitored by LC-MS), the resultant mass was concentrated followed by trituration with mixture of hexanes: ether (1:1) to give Intermediate-59 (130 mg).

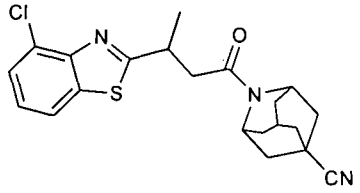
Synthesis of ethyl 2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-4-carboxylate (Intermediate-60):

Intermediate-60 was synthesized by following the procedure used to make Compund (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexanes: EtOAc as eluent to obtain **Intermediate-60**.

Synthesis of Compound (122):

Compound (122) was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.30-9.30(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 6.87-6.89(m, 1H), 6.77-6.79(m, 2H), 6.62-6.65(m, 1H), 6.46-6.56(m, 1H), 5.02-5.33(m,1H), 4.34-4.73(m,1H), 3.99-4.12(m,1H), 2.92-3.61(m,2H), 1.45-2.64(m,11H). LC-MS: (M+H)+ = 453.2; HPLC purity = 98.96%.

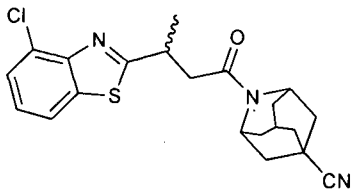
EXAMPLE 123: 2-[3-(4-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (123):



(123)

Synthesis of Compound (123): Compound **(123)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using hexanes: EtOAc as eluent to obtain Compound **(123)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.65-7.67(d,1H), 7.36-7.40(m,1H), 7.22(m,1H), 4.84(s,1H), 4.26(s,1H), 3.84-3.91(m,1H), 3.11-3.20(m,1H), 2.48-2.58(m,1H), 1.55-2.15(m,11H), 1.45-1.47(m,3H). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; HPLC purity = 96.66%.

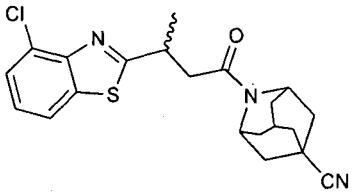
EXAMPLE 124: 2-[3-(4-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile Compound (124) peak 1:



(124) Peak 1

Synthesis of Compound (124) (peak-1): Racemic compound Compound (123) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (124) (peak-1). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; HPLC purity = 91.31%; Chiral column, Chiralpak IC, 4.6mmX250m; Mobile Phase:hexane:i-PrOH:DCM (7:2:1); RT = 23.47 minutes.

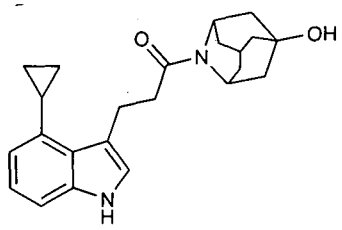
EXAMPLE 125: 2-[3-(4-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile Compound (125) peak 2:



(125) peak 2

Synthesis of Compound (125) (peak-2): Racemate of Compound (123) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (125) peak-2 (125). LC-MS: (M+H)+ = 400.1; HPLC purity = 97.74%; Chiral column, Chiralpak IC, 4.6mmX250m; Mobile Phase:hexane:i-PrOH:DCM (7:2:1); RT = 27.72 minutes.

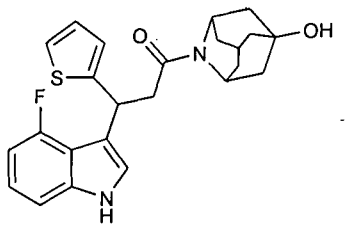
EXAMPLE 126: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (126):



(126)

Synthesis of Compound (126): Compound **(126)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound **(126)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (brs, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.96-7.01 (t, 1H), 6.93-6.94 (d, 1H), 6.64-6.66 (1H, d), 5.01 (brs, 1H), 4.14 (brs, 1H), 3.31-3.36 (t, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.45-1.73 (m, 10H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.74-0.81 (M, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2; HPLC purity = 98.22%.

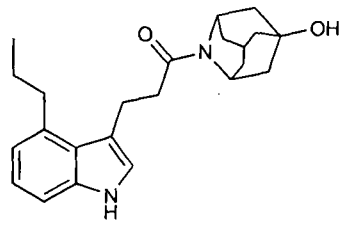
EXAMPLE 127: 3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-one (127):



(127)

Synthesis of Compound (127): Compound **(127)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound **(127)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.34 (brs, 0.5H), 8.30 (brs, 0.5H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.96-6.97 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H), 6.61-6.68 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.14 (brs, 1H), 1.35-1.70 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 425.2; HPLC purity = 99.56%.

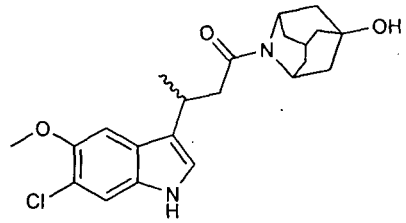
EXAMPLE 128: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-propyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-one (128):



(128)

Synthesis of Compound (128): Compound **(128)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound **(128)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.99 (brs, 1H), 7.10-7.13 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 6.91-6.92 (d, 1H), 6.80-6.82 (d, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.14-3.19 (t, 2H), 2.87-2.92 (t, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.24 (brs, 1H), 1.53-1.74 (m, 12H), 0.93-0.98 (t, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 96.54%.

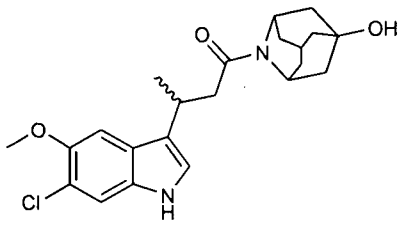
EXAMPLE 129: 3-(6-chloro-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (129) peak 1:



(129) peak 1

Synthesis of Compound (129) (Peak-1): Racemate of Compound (117) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (129) (peak-1). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; HPLC purity = 99.32%; Chiral Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexane: i-PrOH: DCM (7:2:1); RT = 11.65 minutes.

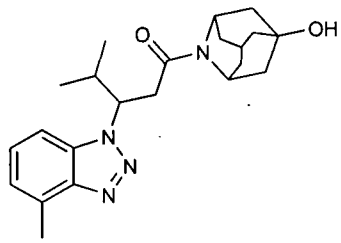
EXAMPLE 130: 3-(6-chloro-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (130) peak 2:



(130) peak2

Synthesis of Compound (130) (peak-2): Racemate of compound (117) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (130) (peak-2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.85 (brs, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.41-1.70 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 403.2; HPLC purity = 99.76%; Chiral Column: Chiralpak IC, 4.6mmX250mm; Mobile phase: hexane: i-PrOH: DCM (7:2:1); RT = 14.60 minutes.

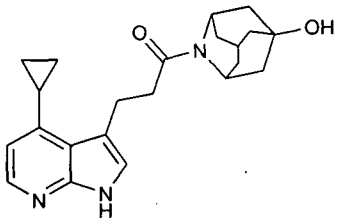
EXAMPLE 131: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-methyl-3-(4-methyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)pentan-1-one (131):



(131)

Synthesis of Compound (131): Compound **(131)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain Compound (131). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.37-7.40 (d, 1H), 7.26-7.31 (t, 1H), 7.02-7.04 (d, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 3.47-3.65 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.10 brs, 1H), 1.35-1.75 (m, 10H), 0.96-0.98 (d, 3H), 0.72-0.74 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; HPLC purity = 94.65%.

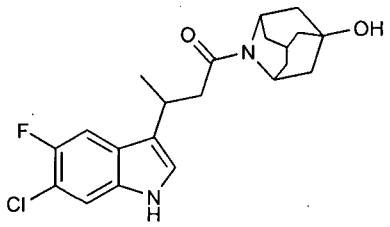
EXAMPLE 132: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (132):



(132)

Synthesis of Compound (132): Compound **(132)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (132)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 9.30 (brs, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47-6.49 (d, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.21 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 2.26 (brs, 1H), 1.42-1.75 (m, 10H), 1.35-1.37 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 380.2; HPLC purity = 98.45%.

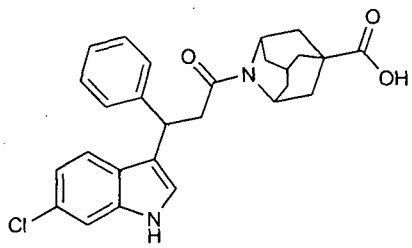
EXAMPLE 133: 3-(6-chloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (133):



(133)

Synthesis of Compound (133): Compound **(133)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (133)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.91 (brs, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.28-7.30 (d, 1H), 6.99-7.00 (d, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.47-3.54 (q, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.15 (brs, 1H), 1.40-1.71 (m, 10H), 1.34-1.36 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 391.2; HPLC purity = 97.57%.

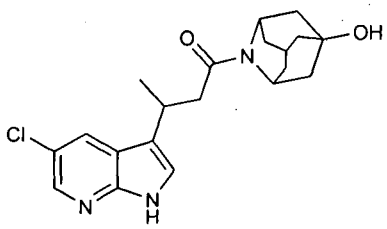
EXAMPLE 134: 2-[3-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (134):



(134)

Synthesis of Compound (134): Compound **(134)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (134)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): . δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.2; HPLC purity = 99.58%.

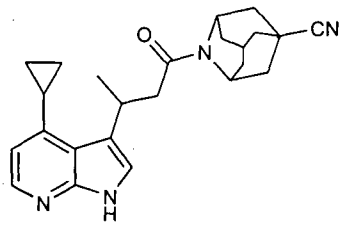
EXAMPLE 135: 3-(5-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (135):



(135)

Synthesis of Compound (135): Compound **(135)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (135)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 9.15 (brs, 0.5H), 9.01 (brs, 1H), 8.15-8.16(d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09-7.10 (d, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.51-3.58 (q, 1H), 2.61-2.68 (dd, 1H), 2.42-2.50 (dd, 1H), 2.24 (brs, 0.5H), 2.14 (brs, 0.5H), 1.44 (1.71 (m, 10H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 374.2; HPLC purity = 98.36%.

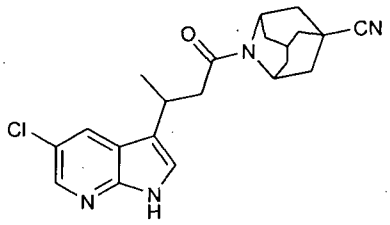
EXAMPLE 136: 2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (136):



(136)

Synthesis of Compound (136): Compound **(136)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (136)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): .δ 11.28 (brs, 1H), 7.99-8.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52-6.53 (d, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 2.55.-2.72 (m, 3H), 2.09 (brs, 1H), 1.45-1.99 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 389.3; HPLC purity = 98.69%.

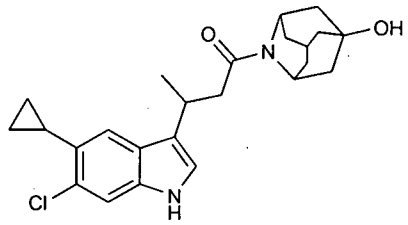
EXAMPLE 137: 2-[3-(5-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (137):



(137)

Synthesis of Compound (137): Compound **(137)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (137)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 8.98 (brs, 0.5H), 8.88 (brs, 0.5H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.58-2.62 (dd, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.60-1.93 (m, 10H), 1.38-1.40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; HPLC purity = 97.99%.

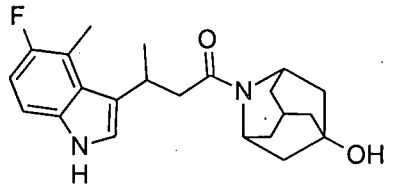
EXAMPLE 138: 3-(6-chloro-5-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (138):



(138)

Synthesis of Compound (138): Compound **(138)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (138)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): .δ 7.98 (brs, 0.5H), 7.95 (brs, 0.5H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.46-3.52 (q, 1H), 2.64-2.72 (dd, 1H), 2.38-2.45 (dd, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 9H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.83-0.95 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 413.3; HPLC purity = 95.14%.

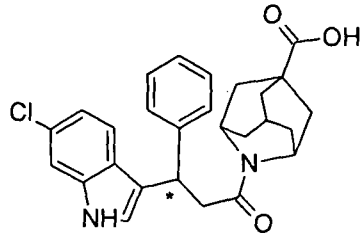
EXAMPLE 139: 3-(5-fluoro-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one Compound (139):



(139)

Synthesis of Compound (139): Compound **(139)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (139)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 96.42%.

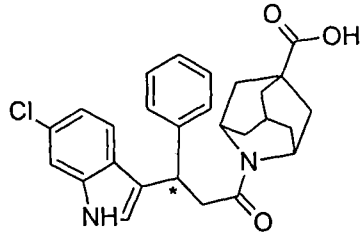
EXAMPLE 140: 2-[3-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (peak-1) (140):



(140)

Synthesis of Compound (140): Racemate of compound (134) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (140). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): . δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; HPLC purity = 99.56%; Chiral RT = 7.95 min [column: ChiralPak IC, Mobile phase: hexane: IPA: DCM (7:2:1)].

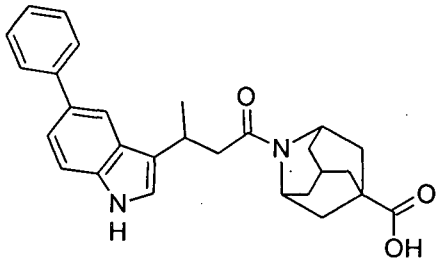
EXAMPLE 141: 2-[3-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (peak-2) (141):



(141)

Synthesis of Compound (141): Racemate of compound (134) was separated by chiral preparative HPLC to give Compound (141). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): . δ 12.34 (brs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.30 (brs, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.55-1.98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; HPLC purity = 99.15%; Chiral RT = 11.99 min [column: ChiralPak IC, Mobile phase: hexane: IPA: DCM (7:2:1)].

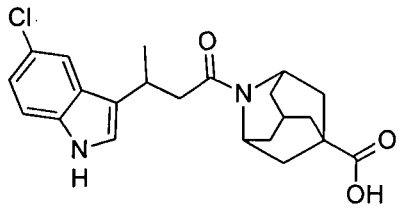
EXAMPLE 142: 2-[3-(5-phenyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (142):



(142)

Synthesis of Compound (142): Compound **(142)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (142)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.96 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.56-7.59 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.24-7.29 (dd, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.61-3.63 (m, 1H), 2.75-2.81 (dd, 1H), 2.48-2.52 (dd, 1H), 1.54-2.09 (m, 11H), 1.41-1.44 (dd, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 443.2; HPLC purity = 98.51%.

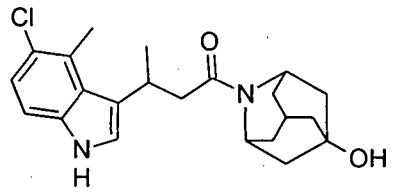
EXAMPLE 143: 2-[3-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxylic acid (143):



(143)

Synthesis of Compound (143): Compound **(143)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (143)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.20 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.30-7.34 (dd, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 1.39-1.97 (m, 11H), 1.29-1.31 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; HPLC purity = 97.21%.

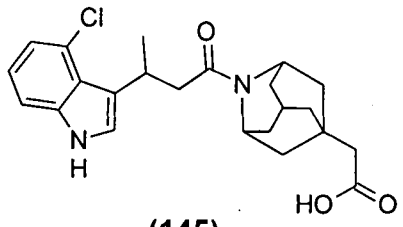
EXAMPLE 144: 3-(5-chloro-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (144):



(144)

Synthesis of Compound (144): Compound **(144)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (144)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.95 (br s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.03-7.06 (d, 1H), 6.93-6.98 (d, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.54-1.76 (m, 10H), 1.32-1.34 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 387.2; HPLC purity = 97.47%.

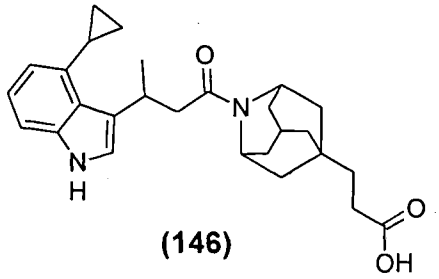
EXAMPLE 145: {2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (145):



(145)

Synthesis of Compound (145): Compound **(145)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (145)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.39 (br s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.98-4.13 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.52-1.68 (m, 10H), 1.37-1.39 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 415.2; HPLC purity = 97.51%.

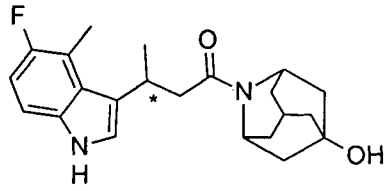
EXAMPLE 146: 3-{2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic acid (146):



(146)

Synthesis of Compound (146): Compound **(146)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (146)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 5H), 1.32-1.60 (m, 12H), 1.25-1.29 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 435.2; HPLC purity = 98.38%.

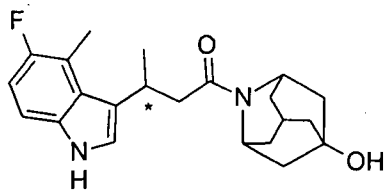
EXAMPLE 147: 3-(5-fluoro-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (147):



(147)

Synthesis of Compound (147): Racemic compound (139) was separated by using chiral preparative column chromatography to give Compound **(147).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ =371.2; HPLC purity = 96.98%. Chiral RT = 10.82 min [Column: ChiralPak IC, Mobile phase: hexane: THF (7:3)].

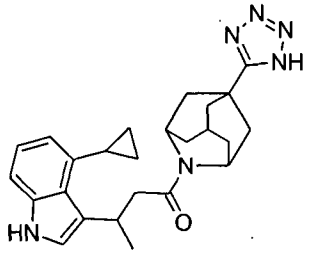
EXAMPLE 148: 3-(5-fluoro-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (148):



(148)

Synthesis of Compound (148): Racemic compound (139) was separated by using chiral preparative column chromatography to give Compound **(148).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.89 (br s, 1H), 7.00-7.05 (dd, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.81-6.87 (t, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 2.65-2.71 (dd, 1H), 2.54-2.55 (d, 3H), 2.37-2.48 (dd, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.54-1.66 (m, 8H), 1.75 (br s, 2H), 1.39-1.43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 99.16%; Chiral RT = 9.69 min [Column: ChiralPak IC, Mobile phase: hexane: THF (7:3)].

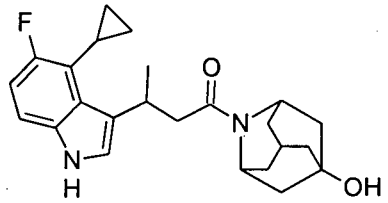
EXAMPLE 149: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-one (149):



(149)

Synthesis of Compound (149): Compound **(149)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (77) (Scheme 21). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (149).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.38 (br s, 0.5H), 8.25 (br s, 0.5H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 6.56-6.66 (dd, 1H), 4.88-4.92 (d, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.61-2.01 (m, 10H), 1.32-1.38 (m, 3H), 0.72-0.79 (m, 2H), 0.63-0.65 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 431.2; HPLC purity = 92.97%.

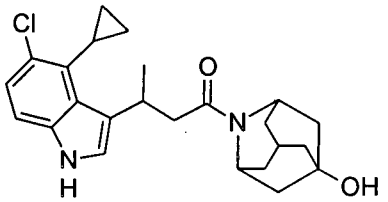
EXAMPLE 150: 3-(4-cyclopropyl-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (150):



(150)

Synthesis of Compound (150): Compound **(150)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (150)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.93 (br s, 1H), 7.04-7.06 (d, 1H), 7.01-7.02 (d, 1H), 6.74-6.84 (dd, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 2.68-2.75 (dd, 1H), 2.34-2.43 (dd, 1H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 10H), 1.31-1.34 (d, 3H), 0.99-1.03 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; HPLC purity = 97.0%.

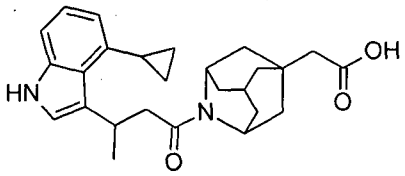
EXAMPLE 151: 3-(5-chloro-4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (151):



(151)

Synthesis of Compound (151): Compound **(151)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (151)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.04 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.17-7.20 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.64-4.65 (d, 1H, OH group), 4.31 (br s, 1H), 4.22-4.23 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 2H), 1.38-1.68 (m, 10H). 1.24-1.27 (d, 3H), 0.80-0.85 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 413.1; HPLC purity = 95.99%.

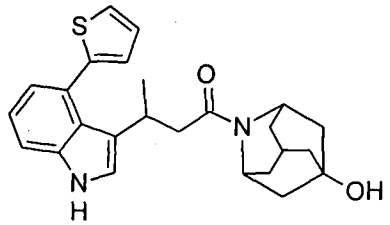
EXAMPLE 152: {2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (152):



(152)

Synthesis of Compound (152): Compound **(152)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (152)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; HPLC purity = 98.6 %.

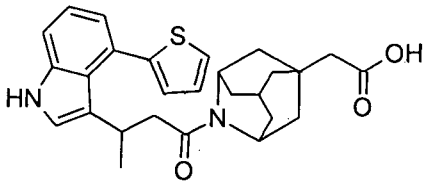
EXAMPLE 153: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (153):



(153)

Synthesis of Compound (153): Compound **(153)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (153)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.16 (br s, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.10-7.15 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 4.89 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.19-2.22 (m, 1H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.45-1.71 (m, 10H), 1.37-1.39 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; HPLC purity = 96.43%.

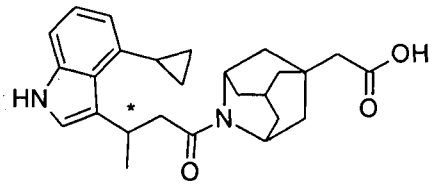
EXAMPLE 154: (2-{3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl)acetic acid (154):



(154)

Synthesis of Compound (154): Compound **(154)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (154)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.68 (br s, 0.5H), 8.57 (br s, 0.5H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 5H), 4.77 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 2,35-2.48 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.40-1.78 (m, 13H). LC-MS: (M+H)+ = 463.1; HPLC purity = 92.86%.

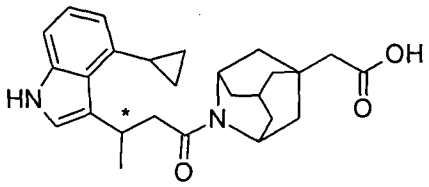
EXAMPLE 155: {2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (peak-1) (155):



(155)

Synthesis of Compound (155): Racemic compound **(152)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (155). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.98 (br s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.66-6.78 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 2.75-2.82 (dd, 1H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.52-1.71 (m, 10H), 1.36-1.38 (d, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; HPLC purity = 98.67%; Chiral RT = 9.07 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

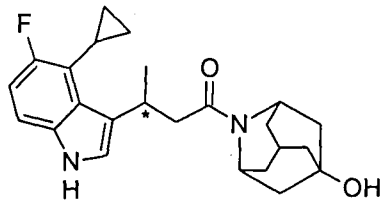
EXAMPLE 156: {2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (peak-2) (156):



(156)

Synthesis of Compound (156): Racemic compound **(152)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (156). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.56-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 421.2; HPLC purity = 99.66%; Chiral RT = 12.93 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

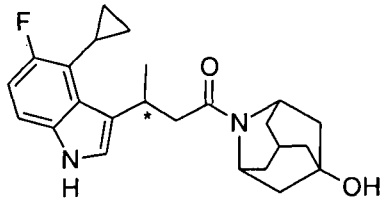
EXAMPLE 157: 3-(4-cyclopropyl-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (157):



(157)

Synthesis of Compound (157) (peak-1): Racemic compound **(150)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (157). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; Chiral RT = 10.98 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

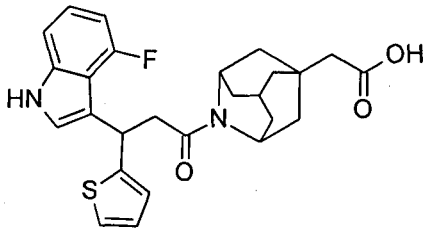
EXAMPLE 158: 3-(4-cyclopropyl-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (158):



(158)

Synthesis of Compound (158) (peak 2): Racemic compound **(150)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (157). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; HPLC purity = 98.48%; Chiral RT = 14.93 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

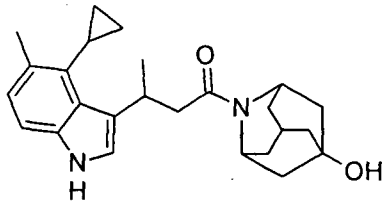
EXAMPLE 159: {2-[3-(4-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (159):



(159)

Synthesis of Compound (159): Compound **(159)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (159)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.93 (br s, 1H), 11.21 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.15-7.18 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.63-6.70 (dd, 1H), 5.09-5.11 (t, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.40-1.66 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 467.1; HPLC purity = 99.63%.

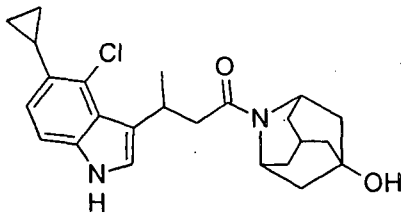
EXAMPLE 160: 3-(4-cyclopropyl-5-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (160):



(160)

Synthesis of Compound (160): Compound **(160)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (160)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.84 (br s, 1H), 7.04-7.07 (d, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.88-6.91 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 2.67-2.73 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.37 (dd, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.45-1.78 (m, 10H), 1.33-1.36 (m, 3H), 1.04-1.10 (M, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 393.3; HPLC purity = 98.30%.

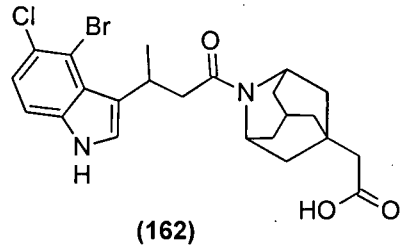
EXAMPLE 161: 3-(4-chloro-5-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (161):



(161)

Synthesis of Compound (161): Compound **(161)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (161).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.03 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 7.01-7.01 (d, 1H), 6.74-6.77 (d, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.45-1.75 (m, 11H), 1.36-1.39 (d, 3H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.59-0.62 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 413.1; HPLC purity = 98.97%.

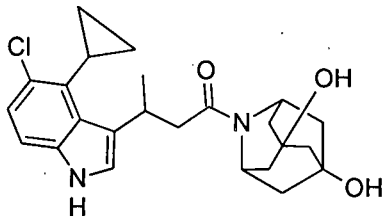
EXAMPLE 162: {2-[3-(4-bromo-5-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (162):



(162)

Synthesis of Compound (162): Compound **(162)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (162)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.70 (br s, 0.5H), 8.62 (br s, 0.5H), 7.12-7.15 (d, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.01 (br s, 1H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.50-1.75 (m, 10H). LC-MS: (M+H)+ = 493.2; HPLC purity = 91.99%.

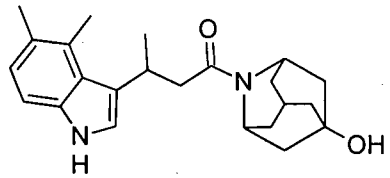
EXAMPLE 163: 3-(5-chloro-4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5,7-dihydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (163):



(163)

Synthesis of Compound (163): Compound **(163)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (163)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.01 (br s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.01-7.02 (d, 1H), 4.27-4.42 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 2.62-2.77 (dd, 1H), 2.37-2.46 (dd, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 4H), 1.62-1.68 (m, 4H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.33-1.35 (d, 3H), 1.12-1.16 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 429.1; HPLC purity = 99.90%.

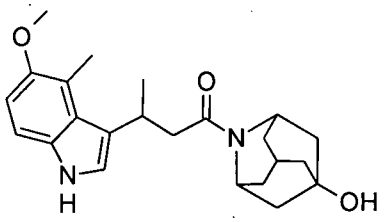
EXAMPLE 164: 3-(4,5-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2- azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (164):



(164)

Synthesis of Compound (164): Compound **(164)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (164)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 97.04%.

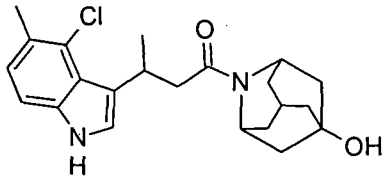
EXAMPLE 165: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (165):



(165)

Synthesis of Compound (165): Compound **(165)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (165)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.77 (br s, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 6.95-6.96 (d, 1H), 6.82-6.85 (d, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H0, 2.67-2.73 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36-2.44 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 10H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 383.2; HPLC purity = 95.78%.

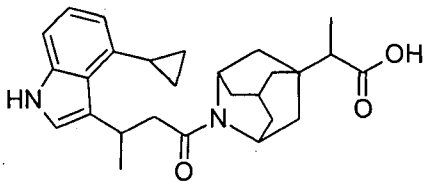
EXAMPLE 166: 3-(4-chloro-5-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (166):



(166)

Synthesis of Compound (166): Compound **(166)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (166)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 388.2; HPLC purity = 99.97%.

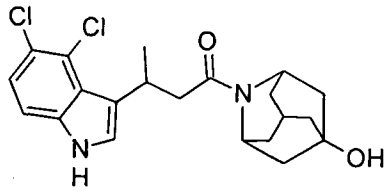
EXAMPLE 167: 2-{2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic acid (167):



(167)

Synthesis of Compound (167): Compound **(167)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (167)**. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.16-7.17 (d, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 6.55-6.58 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 2.67-2.723 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 1.46-1.74 M, 10H), 1.28-1.30 (d, 3H), 0.95-0.98 (d, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 435.2; HPLC purity = 96.54%.

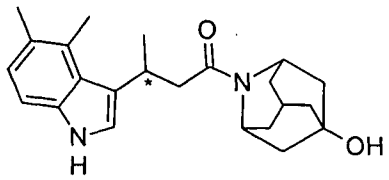
EXAMPLE 168: 3-(4,5-dichloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (168):



(168)

Synthesis of Compound (168): Compound **(168)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (168)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.1; HPLC purity = 99.28%

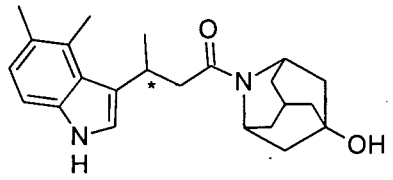
EXAMPLE 169: 3-(4,5-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (169):



(169)

Synthesis of Compound (169): Racemic compound **(164)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (169). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 93.27%; Chiral RT = 20.93 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

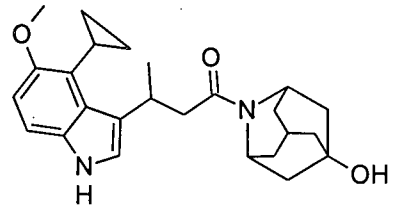
EXAMPLE 170: 3-(4,5-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (170):



(170)

Synthesis of Compound (170): Racemic compound **(164)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (170). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.92 (br s, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (dd, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.43 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.52-1.75 (m, 11H), 1.33-1.35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 99.81%; Chiral RT = 25.61 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7.5:1.5:1)].

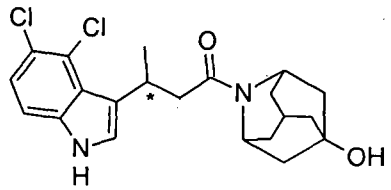
EXAMPLE 171: 3-(4-cyclopropyl-5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (171):



(171)

Synthesis of Compound (171): Compound **(171)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (171)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.83 (br s, 1H), 7.06-7.09 (d, 1H), 6.98-6.99 (d, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.69-2.76 (dd, 1H), 2.31-2.39 (dd, 1H), 2.22-2.25 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.45-1.75 (m, 9H), 1.34-1.36 (d, 3H), 0.99-1.01 (m, 2H), 0.79-0.81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 409.2; HPLC purity = 92.57%.

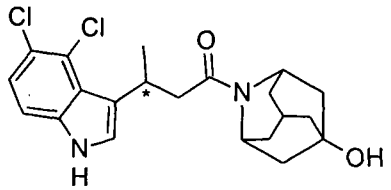
EXAMPLE 172: 3-(4,5-dichloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (172):



(172)

Synthesis of Compound (172): Racemic compound **(168)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (172). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.0; HPLC purity = 94.74%; Chiral RT = 8.15 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7:2:1)].

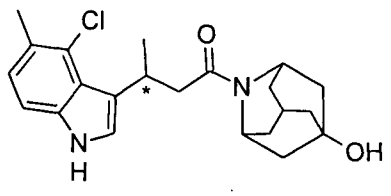
EXAMPLE 173: 3-(4,5-dichloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (173):



(173)

Synthesis of Compound (173): Racemic compound **(168)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (173). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.18 (br s, 1H), 7.10-7.13 (d, 2H), 7.06-7.07 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.37-2.47 (dd, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 7H), 1.35-1.38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 407.0; HPLC purity = 99.34%; Chiral RT = 11.31 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane: IPA: DCM (7:2:1)].

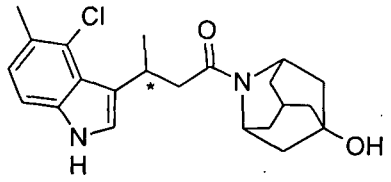
EXAMPLE 174: 3-(4-chloro-5-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (174):



(174)

Synthesis of Compound (174): Racemic compound **(166)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (174). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; HPLC purity = 95.57%; Chiral RT = 15.30 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:THF (7:3)].

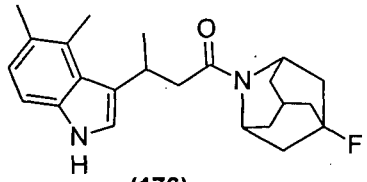
EXAMPLE 175: 3-(4-chloro-5-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak 2) (175):



(175)

Synthesis of Compound (175): Racemic compound **166)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (175). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.00 (br s, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)+ = 387.1; HPLC purity = 98.33%; Chiral RT = 17.15 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:THF (7:3)].

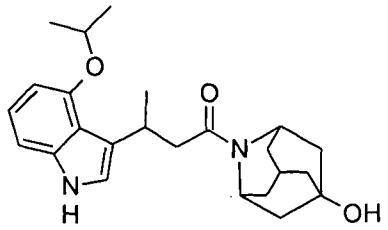
EXAMPLE 176: 3-(4,5-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (176):



(176)

Synthesis of Compound (176): Compound **(176)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (176)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06 (br s, 1H), 8.02-8.04 (d, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.11-7.13 (d, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.61-4.62 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33-1.87 (m, 14H). LC-MS: (M-19)+ = 413.3; HPLC purity = 90.92%.

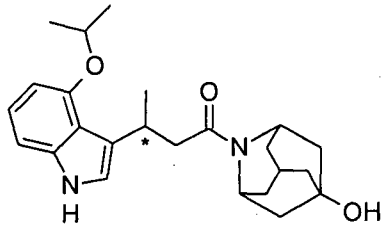
EXAMPLE 177: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (177):



(177)

Synthesis of Compound (177): Compound **(177)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (177)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.91 (br s, 1H), 7.03-7.08 (t, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.46-6.49 (d, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 1.55-1.77 (m, 10H), 1.42-1.45 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; HPLC purity = 90.56%.

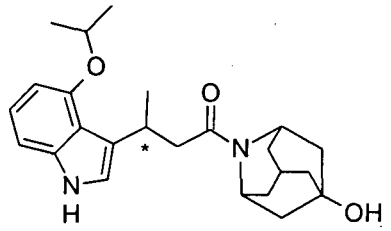
EXAMPLE 178: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-1) (178):



(178)

Synthesis of Compound (178): Racemic compound **(177)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (178). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; HPLC purity = 99.12%. Chiral RT = 9.72 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (8:1:1)].

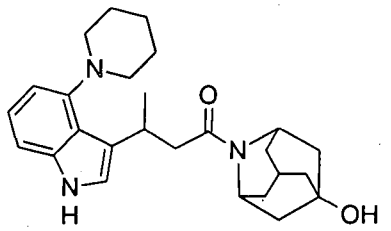
EXAMPLE 179: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-2) (179):



(179)

Synthesis of Compound (179): Racemic compound **(177)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (179). LC-MS: (M+H)+ = 397.2; HPLC purity = 99.65%. Chiral RT = 11.97 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (8:1:1)].

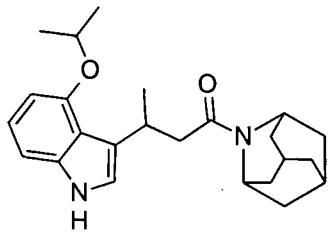
EXAMPLE 180: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(piperidin-1-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (180):



(180)

Synthesis of Compound (180): Compound **(180)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (180)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.90 (br s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H0, 2.86-2.92 (m, 1H), 2.76-2.77 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 1.34-1.98 (m, 19H). LC-MS: (M+H)+ = 422.2; HPLC purity = 97.45%.

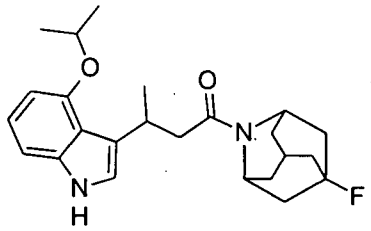
EXAMPLE 181: 1-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (181):



(181)

Synthesis of Compound (181): Compound **(181)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (181)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.85 (br s, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.46-6.48 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 11H), 1.42-1.45 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 381.2; HPLC purity = 99.41%

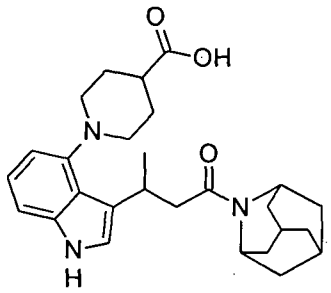
EXAMPLE 182: 1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (182):



(182)

Synthesis of Compound (182): Compound **(182)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (182)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.82 (br s, 1H), 6.97-7.02 (t, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.40-6.42 (d, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.53-1.90 (m, 10H), 1.35-1.39 (m, 9H). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; HPLC purity = 93.52%.

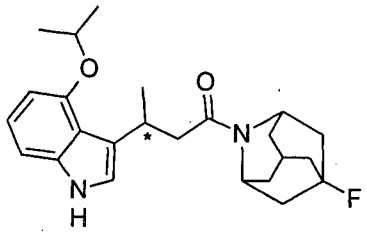
EXAMPLE 183: 1-{3-[4-(2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indol-4-yl}piperidine-4-carboxylic acid (183):



(183)

Synthesis of Compound (183): Compound **(183)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (183)**. LC-MS: (M+H)+ = 450.2; HPLC purity = 97.82%.

EXAMPLE 184: 1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-1) (184):

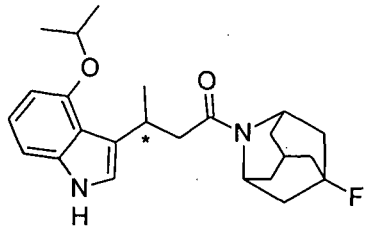


(184)

Synthesis of Compound (184):

Racemic compound **(182)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (184). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; HPLC purity = 95.51%. Chiral RT = 13.60 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (8:1:1)].

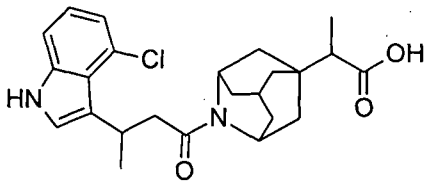
EXAMPLE 185: 1-(5-fluoro-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-2) (185):



(185)

Synthesis of Compound (185): Racemic compound **182)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (185). LC-MS: (M+H)+ = 399.2; HPLC purity = 97.38%. Chiral RT = 18.54 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (8:1:1)].

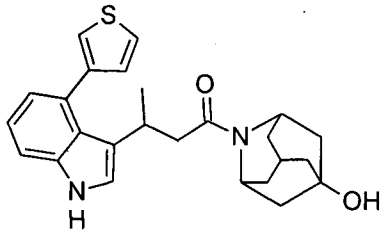
EXAMPLE 186: 2-{2-[3-(4-chloro-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic acid (186):



(186)

Synthesis of Compound (186): Compound **(186)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (186)**. LC-MS: (M+H)+ = 429.13; HPLC purity = 90.92%.

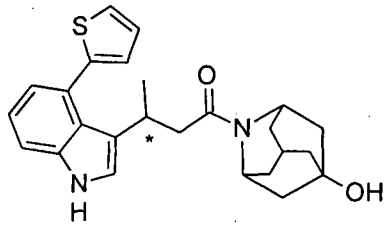
EXAMPLE 187: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-3-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (187):



(187)

Synthesis of Compound (187): Compound **(187)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (187)**. LC-MS: (M+H)+ = 421.1; HPLC purity = 96.22%.

EXAMPLE 188: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-1) (188):

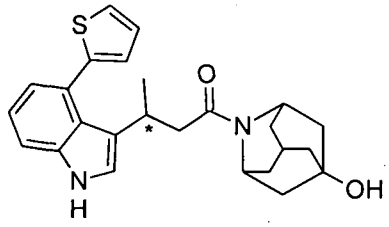


(188)

Synthesis of Compound (188):

Racemic compound **(153)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (188). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; HPLC purity = 92.0%; Chiral RT = 6.57 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:THF:EtOH (8:1:1)].

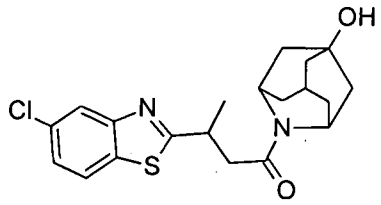
EXAMPLE 189: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (peak-2) (189):



(189)

Synthesis of Compound (189): Racemic compound **(153)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (189). LC-MS: (M+H)+ = 421.1; HPLC purity = 93.52%; Chiral RT = 9.17 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:THF:EtOH (8:1:1)].

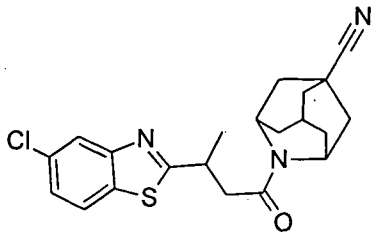
EXAMPLE 190: 3-(5-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (190):



(190)

Synthesis of Compound (190): Compound **(190)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (190)**. LC-MS: (M+H)+ = 391.1; HPLC purity = 96.40%.

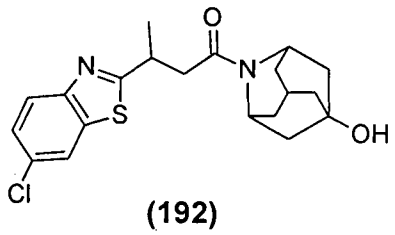
EXAMPLE 191: 2-[3-(5-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (191):



(191)

Synthesis of Compound (191): Compound **(191)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (191)**. LC-MS: (M+H)+ = 400.1; HPLC purity = 97.71%.

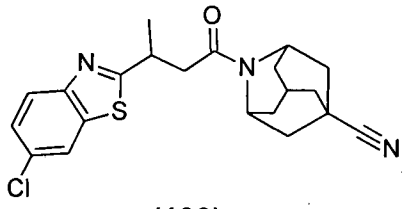
EXAMPLE 192: 3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (192):



(192)

Synthesis of Compound (192): Compound **(192)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (192)**. LC-MS: (M+H)+ = 391.1; HPLC purity = 94.40%.

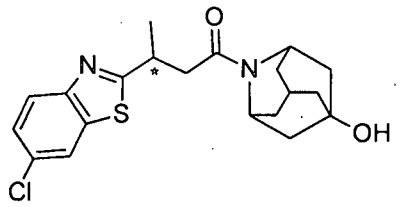
EXAMPLE 193: 2-[3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carbonitrile (193):



(193)

Synthesis of Compound (193): Compound **(193)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (193).** LC-MS: (M+H)+ = 400.1; HPLC purity = 94.39%.

EXAMPLE 194: 3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (194):

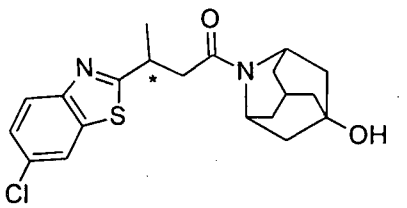


(194)

Synthesis of Compound (194):

Racemic compound **(192)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (194). LC-MS: (M+H)+ = 391.1; HPLC purity = 99.6%.

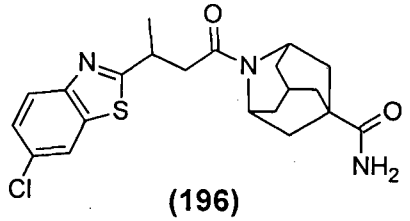
EXAMPLE 195: 3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (195):



(195)

Synthesis of Compound (195): Racemic compound **(192)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (195). LC-MS: (M+H)+ = 391.1; HPLC purity = 99.56%.

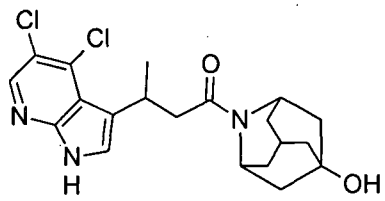
EXAMPLE 196: 2-[3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-5-carboxamide (196):



(196)

Synthesis of Compound (196): Compound **(196)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (196)**. LC-MS: (M+H)+ = 418.1; HPLC purity = 97.62%.

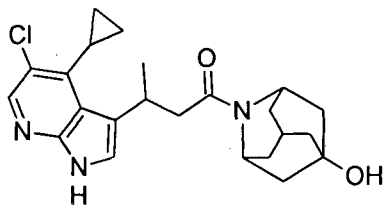
EXAMPLE 197: 3-(4,5-dichloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (197):



(197)

Synthesis of Compound (197): Compound **(197)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (197)**. LC-MS: (M+H)+ = 408.1; HPLC purity = 94.42%.

EXAMPLE 198: 3-(5-chloro-4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (198):

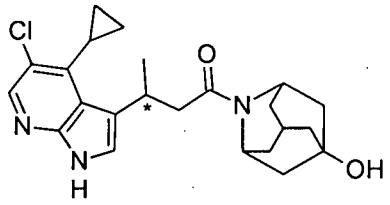


(198)

Synthesis of Compound (198): Compound **(198)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by

evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (198)**. LC-MS: (M+H)+ = 414.2; HPLC purity = 98.68%.

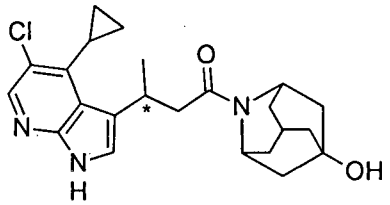
EXAMPLE 199: 3-(5-chloro-4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-1) (199):



(199)

Synthesis of Compound (199): Racemic compound **(198)** was purified by using chiral preparative HPLC chromatography to give Compound (199). LC-MS: (M+H)+ = 414.2; HPLC purity = 94.06%. Chiral RT = 15.94 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (7.5:1.5:1)].

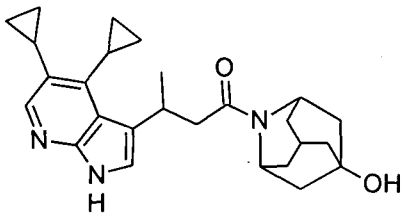
EXAMPLE 200: 3-(5-chloro-4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (peak-2) (200):



(200)

Synthesis of Compound (200): Racemic compound **(198)** was purified by using chiral preperative HPLC chromatography to give Compound (200). LC-MS: (M+H)+ = 414.2; HPLC purity = 98.40%. Chiral RT = 20.09 min [column: ChiralPak IC, mobile phase: hexane:IPA:DCM (7.5:1.5:1)].

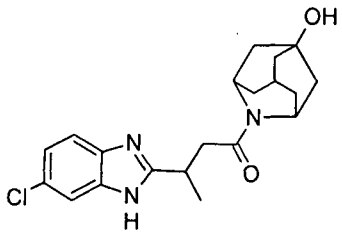
EXAMPLE 201: 3-(4,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (201):



(201)

Synthesis of Compound (201): Compound **(201)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (201)**. LC-MS: (M+H)+ = 420.2; HPLC purity = 90.88%.

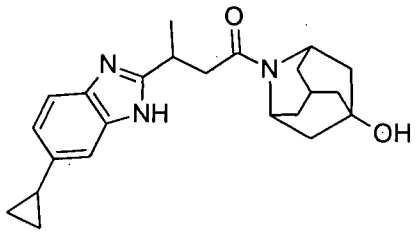
EXAMPLE 202: 3-(6-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (202):



(202)

Synthesis of Compound (202): Compound **(202)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (202)**. LC-MS: (M+H)+ = 372.1; HPLC purity = 84.69%.

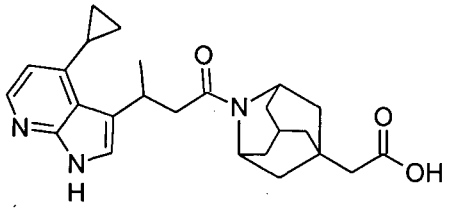
EXAMPLE 203: 3-(6-cyclopropyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (203):



(203)

Synthesis of Compound (203): Compound **(203)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (203)**. LC-MS: (M+H)+ = 380.1; HPLC purity = 98.88%.

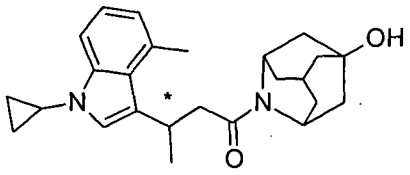
EXAMPLE 204: {2-[3-(4-cyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}acetic acid (204):



(204)

Synthesis of Compound (204): Compound **(204)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (204)**. LC-MS: (M+H)+ = 422.2; HPLC purity = 99.63%.

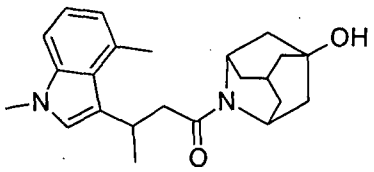
EXAMPLE 205: 3-(1-cyclopropyl-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (205):



(205)

Synthesis of Compound (205): Compound **(205)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (205)**. LC-MS: (M+H)+ = 393.2; HPLC purity = 99.04%.

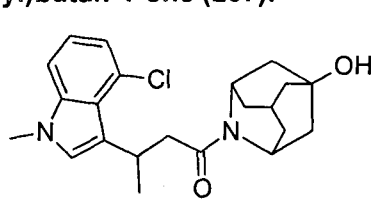
EXAMPLE 206: 3-(1,4-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (206):



(206)

Synthesis of Compound (206): Compound **(206)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (206)**. LC-MS: (M+H)+ = 367.2; HPLC purity = 98.36%.

EXAMPLE 207: 3-(4-chloro-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (207):

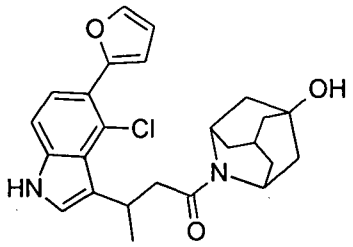


(207)

Synthesis of Compound (207): Compound **(207)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by

evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (207)**. LC-MS: (M+H)+ = 387.1; HPLC purity = 99.49%.

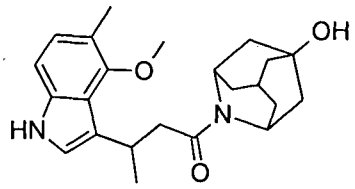
EXAMPLE 208: 3-[4-chloro-5-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (208):



(208)

Synthesis of Compound (208): Compound **(208)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (208)**. LC-MS: (M+H)+ = 439.1; HPLC purity = 91.39%.

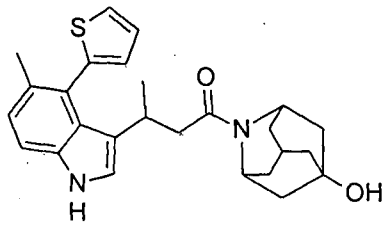
EXAMPLE 209: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methoxy-5-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (209):



(209)

Synthesis of Compound (209): Compound **(209)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (209)**. LC-MS: (M+H)+ = 383.2; HPLC purity = 93.48%.

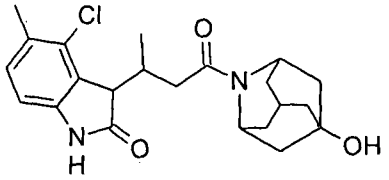
EXAMPLE 210: 1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.13,7]dec-2-yl)-3-[5-methyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-indol-3-yl]butan-1-one (210):



(210)

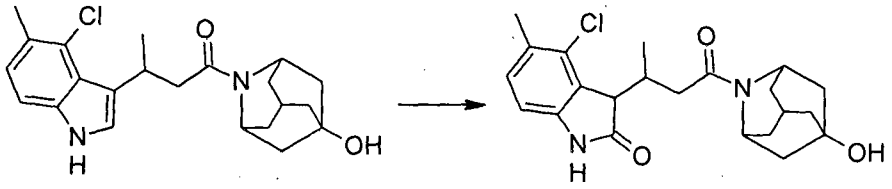
Synthesis of Compound (210): Compound **(210)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (210)**. LC-MS: (M+H)+ = 435.2; HPLC purity = 91.98%.

EXAMPLE 211: 4-chloro-3-[4-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (211):



(211)

SYNTHETIC SCHEME 26

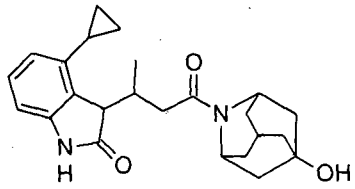


(166) **(211)**

Synthesis of Compound (211): To a stirred solution of Compound (166) (15 mg, 0.03 mmol) in DMF (2 mL) was added pyridinium tribromide (16 mg, 0.050 mmol) at 0°C. Resulted reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After reaction quenched with H_2O (10 mL), extracted with ether (2X20 mL).The combined organic layers were washed with

brine and concentrated. Resulted crude material was purified by preparative TLC eluting with DCM: MeOH (95:05) to give Compound (211) (5.5 mg, off white solid).

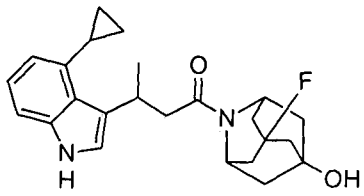
EXAMPLE 212: 4-cyclopropyl-3-[4-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (212):



(212)

Synthesis of Compound (212): Compound **(212)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (211) (Scheme 26). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (212)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.50 (br s, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 6.59-6.62 (d, 1H), 6.48-6.51 (d, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.43-1.88 (m, 11H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.72-0.74 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 395.2; HPLC purity = 99.65%.

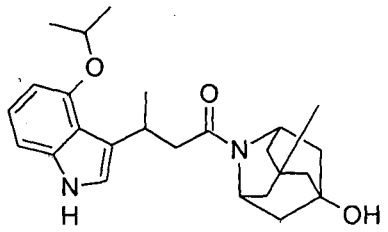
EXAMPLE 213: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-fluoro-7-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-one (213):



(213)

Synthesis of Compound (213): Compound **(213)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (213).** 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.06 (br s, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 7.05-7.10 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74-6.76 (d, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 1.99 (br s, 2H), 1.62-1.81 (m, 8H), 1.44-1.46 (d, 3H), 0.95-0.99 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 397.3; HPLC purity = 93.84%.

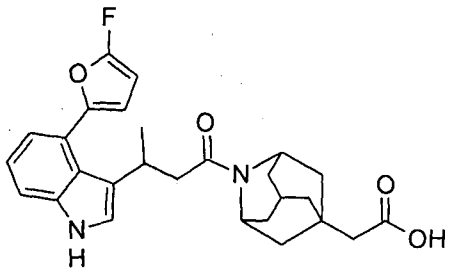
EXAMPLE 214: 1-(5-hydroxy-7-methyl-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-one (214):



(214)

Synthesis of Compound (214): Compound **(214)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (214)**. 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.86 (br s, 1H), 6.96-7.01 (t, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.39-6.42 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 1H), 1.25-1.65 (m, 19H). LC-MS: (M+H)+ = 411.3; HPLC purity = 90.45%.

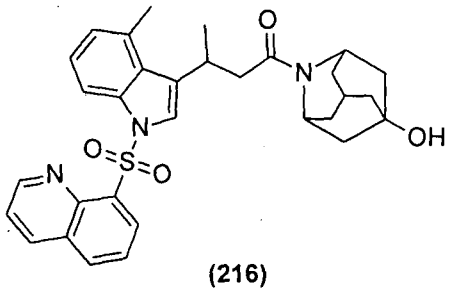
EXAMPLE 215: 2-(2-(3-(4-(5-fluorofuran-2-yl)-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-yl)acetic acid (215):



(215)

Synthesis of Compound (215): Compound **(215)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). The crude product was obtained by evaporating the organic layer under reduced pressure and was purified by silica gel column using DCM: MeOH as eluent to obtain **Compound (215)**. LC-MS: (M+H)+ = 465.4; HPLC purity = 99.37%.

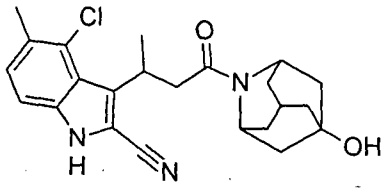
EXAMPLE 216: 1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-methyl-1-(quinolin-8-ylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)butan-1-one (216):



(216)

Synthesis of Compound (216): Compound **(216)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 544.3; HPLC purity = 98.61%.

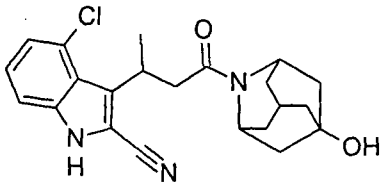
EXAMPLE 217: 4-chloro-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-5-methyl-1H-indole-2-carbonitrile (217):



(217)

Synthesis of Compound (217): Compound **(217)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 412.3.

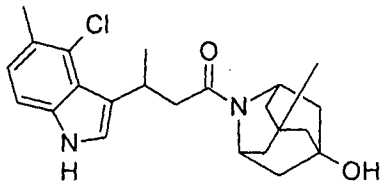
EXAMPLE 218: 4-chloro-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indole-2-carbonitrile (218):



(218)

Synthesis of Compound (218): Compound **(218)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 398.2; HPLC purity = 98.47%.

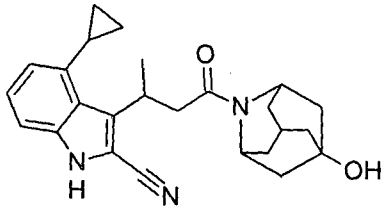
EXAMPLE 219: 3-(4-chloro-5-methyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-7-methyl-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-one (219):



(219)

Synthesis of Compound (219): Compound **(219)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 401.2; HPLC purity = 89.36%.

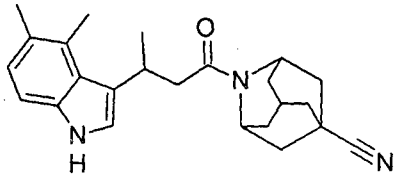
EXAMPLE 220: 4-cyclopropyl-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indole-2-carbonitrile (220):



(220)

Synthesis of Compound (220): Compound **(220)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 404.3; HPLC purity = 98.29%.

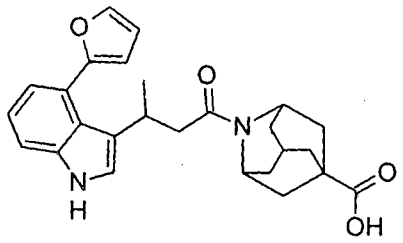
EXAMPLE 221: 2-(3-(4,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantane-5-carbonitrile (221):



(221)

Synthesis of Compound (221): Compound **(221)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 376.3; HPLC purity = 85.11%.

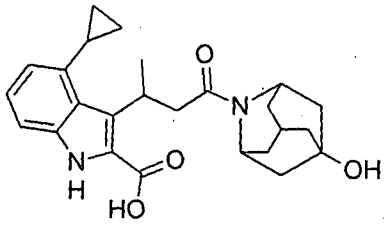
EXAMPLE 222: 2-(3-(4-(furan-2-yl)-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantane-5-carboxylic acid (222):



(222)

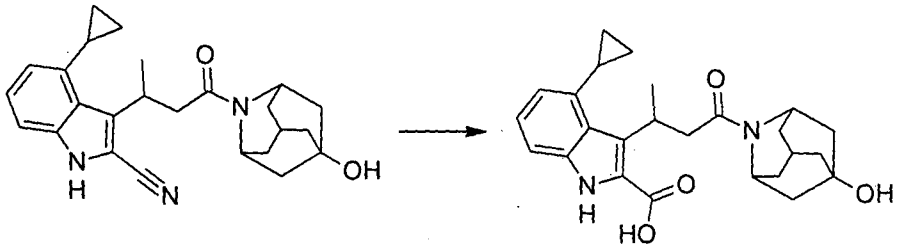
Synthesis of Compound (222): Compound **(222)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (43) (Scheme 14). LC-MS: (M+H)+ = 433.3; HPLC purity = 98.85%.

EXAMPLE 223: 4-cyclopropyl-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid (223):



(223)

SYNTHETIC SCHEME 27

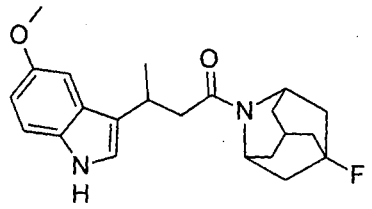


(220) **(223)**

Synthesis of Compound (223): Compound 220 (0.070 g, 0.17 mmol) was taken in a sealed tube and MeOH (3 mL) was added to it followed by addition of 50% aqueous KOH solution (2 mL). The reaction mixture was then heated at 110°C for 24 hours and concentrated to give crude material, which was diluted with H_2O, acidified with 2N HCl (PH = 2), extracted with

EtOAc and concentrated to give crude product. The crude product was then purified by using silica gel column chromatography eluting with mixture of DCM: MeOH to give 30 mg of Compound (223) as brown solid. LC-MS: (M+H)+ = 423.1; HPLC purity = 98.09%.

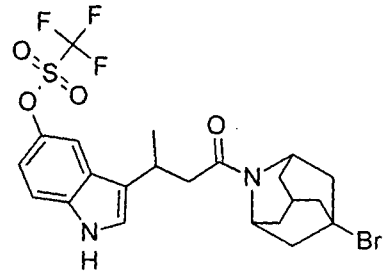
EXAMPLE 224: 1-(5-fluoro-2-azaadamantan-2-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)butan-1-one (224):



(224)

Synthesis of Compound (224): Compound **(224)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 371.2; HPLC purity = 92.10%.

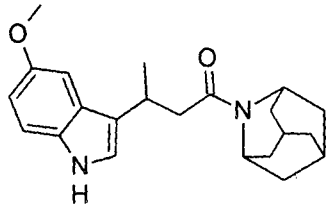
EXAMPLE 225: 3-(4-(5-bromo-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-yl trifluoromethanesulfonate (225):



(225)

Synthesis of Compound (225): Compound **(225)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 549.2; HPLC purity = 92.61%.

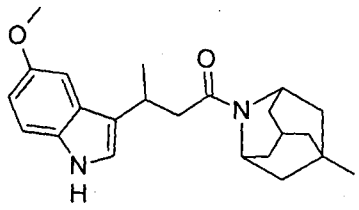
EXAMPLE 226: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)butan-1-one (226):



(226)

Synthesis of Compound (226): Compound **(226)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 353.2; HPLC purity = 90.02%.

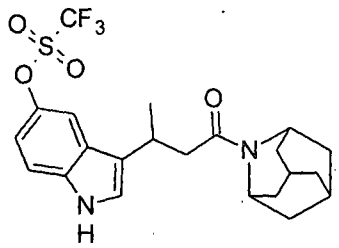
EXAMPLE 227: 3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-(5-methyl-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-one (227):



(227)

Synthesis of Compound (227): Compound **(227)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). LC-MS: (M+H)+ = 367.3; HPLC purity = 92.59%.

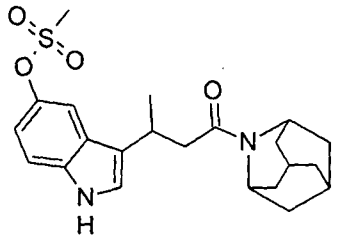
EXAMPLE 228: 3-(4-(2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-yl trifluoromethanesulfonate (228):



(228)

Synthesis of Compound (228): Compound **(228)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : δ 11.24 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11-7.14 (d, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.43.2.47 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.44-1.86 (m, 10H), 1.30-1.33 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 471.1; HPLC purity = 89.84%.

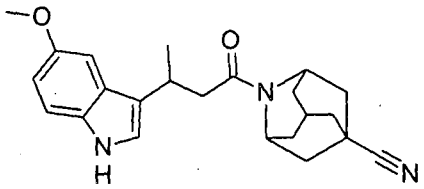
EXAMPLE 229: 3-(4-(2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-yl methanesulfonate (229):



(229)

Synthesis of Compound (229): Compound **(229)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 8.37 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.26 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.45-1.72 (m, 10H), 1.39-1.42 (d, 3H).LC-MS: (M+H)+ = 417.1; HPLC purity = 92.90%.

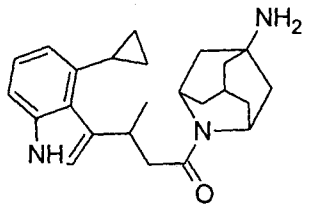
EXAMPLE 230: 2-(3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantane-5-carbonitrile (230):



(230)

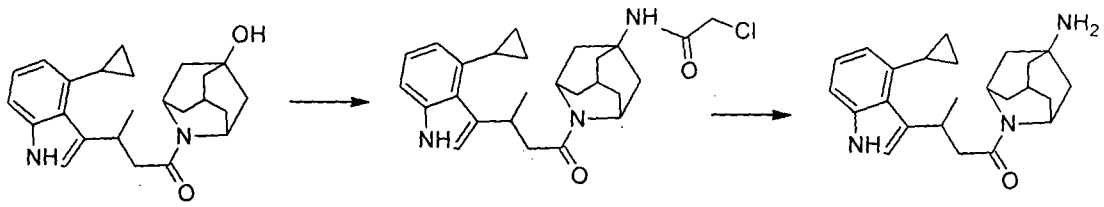
Synthesis of Compound (230): Compound **(230)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.95 (br s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.99-7.00 (d, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 4.91-4.95 (d, 1H), 3.97-4.03 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.58-2.05 (m, 10H)1.48-1.51 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 378.3; HPLC purity = 99.49%.

EXAMPLE 231: 1-(5-amino-2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)butan-1-one (231):



(231)

SYNTHETIC SCHEME 28

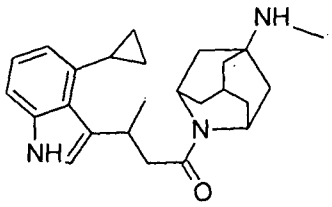


(41) Intermediate-61 (231)

Synthesis of Intermediate-61: To a stirred solution of compound-41 (0.10g, 0.26mmol) in DCM (5 mL) in AcOH (2 mL), chloroaceto nitrile (117 mg, 1.56 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was then treated with sulfuric acid (0.75 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour and continued to stir at room temperature for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc to give Intermediate-61 (90 mg). It was used for next step without any purification.

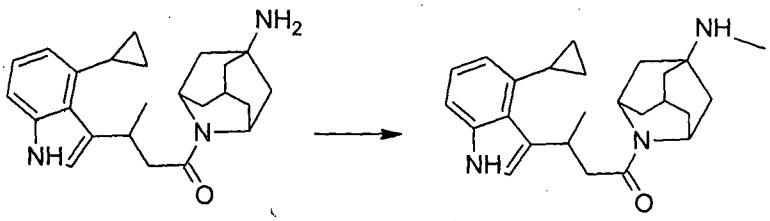
Synthesis of Compound 231: A stirred solution of Intermediate-61 (0.090 g, 0.19 mmol)) and thiourea (0.028 g, 0.38 mmol) in EtOH (5 mL) at 0°C was treated with acetic acid (0.5 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 12 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate solution, extracted with DCM and concentrated to give Compound 231 (30 mg).

EXAMPLE 232: 3-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-(methylamino)-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-one (232)



(232)

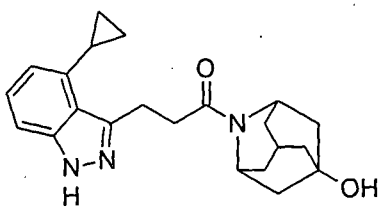
SYNTHETIC SCHEME 29



(231) **(232)**

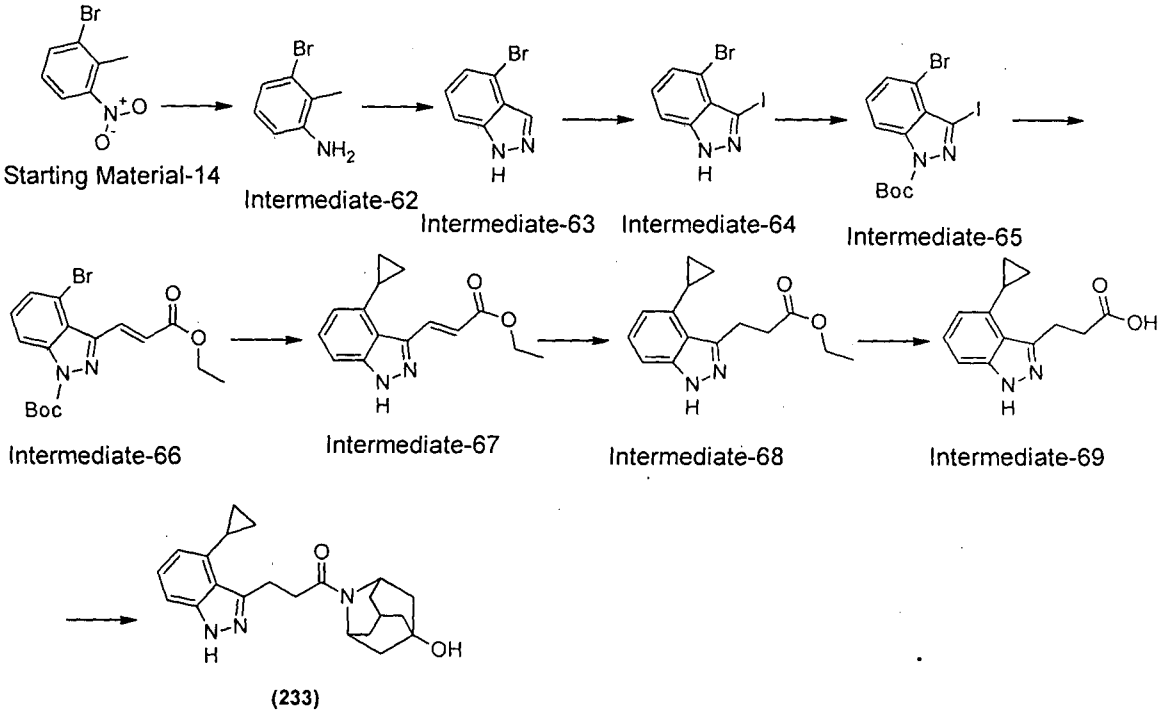
Synthesis of 232: To a stirred solution of Compound 231 (0.020 g, 0.053 mmol)) in DMF, K_2CO_3 (14.6 mg, 0.16 mmol) was added at 0°C. To this solution MeI was added and stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc, and concentrated to give crude product, which was purified by using prep TLC to give Compound 232 (5 mg).

EXAMPLE 233: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indazol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-one (233):



(233)

SYNTHETIC SCHEME 30



Synthesis of Intermediate-62: To a stirred solution of Starting Material-14 (2.0 g, 8.6 mmol) in THF: MeOH (40 mL, 1:1), activated Zn powder (3.71 g, 69.5 mmol) was added, followed by saturated NH_4Cl solution and stirred at room temperature for 3 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture it was concentrated and diluted with H_2O, extracted with EtOAc and concentrated to give Intermediate-62 (1.7 g) as pale yellow solid.

Synthesis of Intermediate-63: To a stirred solution of Intermediate-62 (1.8 g, 9.7 mmol) in chloroform (20 mL), Ac_2O (2.25 mL, 22.0 mmol) was added at 0°C. The resulted reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Then KOAc (0.28 g, 2.9 mmol), followed by isoamylnitrile (2.44 g, 20 mmol) were added, and heated at 60 °C for 18 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture quenched with H_2O and concentrated, to this conc HCl (5 mL) was added and heated at 60 °C for 2 hours. The reaction mixture was then basified with 50%aqueous NaOH solution and extracted with EtOAc and concentrated to give Intermediate-63 (420 mg) as brown solid.

Synthesis of Intermediate-64: To a stirred solution of Intermediate-63 (0.50 g, 2.5 mmol) in DMF (5 mL), KOH (0.28 g, 5.0 mmol) was added and stirred at room temperature for 20 minutes. To the reaction mixture iodine (0.26 g, 5.0 mmol) in DMF was added and the reaction was continued at room temperature for 12 hours. After completion of the reaction the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc and concentrated to give

Intermediate-64 (750 mg) as brown solid, which was used in next step without any purification.

Synthesis of Intermediate-65: To a stirred solution of Intermediate-64 (0.75 g, 2.3 mmol) in MeCN (5 mL), TEA (0.696 g, , 6.9 mmol), DMAP (0.024 g, 0.2 mmol) and $(Boc)_2O$ (1.00 g, 4.6 mmol) were added at 0°C. The resulted reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc and concentrated to give crude material. The crude material was purified by using silica gel column chromatography eluting with mixtrure of hexane: EtOAc to give Intermediate-65 (700 mg) as white solid.

Synthesis of Intermediate-66: To a stirred solution of Intermediate-65 (0.25 g, 0.7 mmol) in DMF (5 mL), TEA (0.31 mL, , 2.3 mmol), ethyl crotanoate (0.11 g, 1.1 mmol) and TBAI (0.05 g, 0.14 mmol) were added, and purged with argon gas for 15 minutes. To the reaction mixture $PdCl_2$(dppf) (0.06 g, 0.07 mmol) was added. The resulted reaction mixture was kept under micro wave conditions at 100°C for 2 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated, resulted crude material was purified by using silica gel column chromatography eluting with mixture of hexanes: EtrOAc to give Intermediate-66 (20 mg) as white solid.

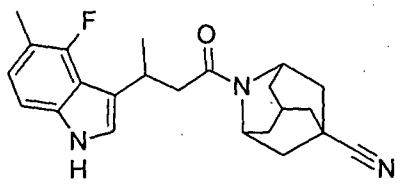
Synthesis of Intermediate-67: To a stirred solution of Intermediate-66 (0.05 g, 0.12 mmol) in dioxane: H2O (4 mL, 3:1) cyclopropyl boronic acid (0.02 g, 0.25 mmol), Cs_2CO_3 (0.136 g, 0.42 mmol) were added, and purged with argon gas for 10 minutes. To the reaction mixture $PdCl_2$(dppf) 0.009 g, 0.012 mmol) was added. The resulted reaction mixture was kept under micro wave conditions at 120 °C for 1 hour. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc and concentrated. The resulted reaction mixture was purified by using silica gel column chromatography eluting with mixture of hexane: EtOAc to give Intermediate-67 (30 mg) as brown gummy material.

Synthesis of Intermediate-68: To a stirred solution of Intermediate-67 (0.030 g, 0.11 mmol) in DMF: MeOH (2 mL, 1:1), $NaBH_4$ (0.006 g, 0.17 mmol) was added, followed by cobalt chloride (0.002 g, 0.022 mmol). The resulted reaction mixture was stirred at rt for 45 min. After completion of ther reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with EtOAc and concentrated to give Intermediate-68 (25 mg) as brown gummy material.

Synthesis of Intermediate-69: Intermediate-69 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-26 (scheme-4).

Synthesis of Compound (233): Compound **(233)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.22-7.33 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.61-3.66 (t, 2H), 2.93-2.98 (t, 2H), 2.18-2.22 (t, 1H), 1.60-2.04 (m, 11H), 1.06-1.08 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 366.1.

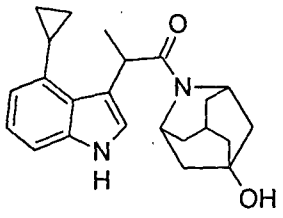
EXAMPLE 234: 2-(3-(4-fluoro-5-methyl-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantane-5-carbonitrile (234):



(234)

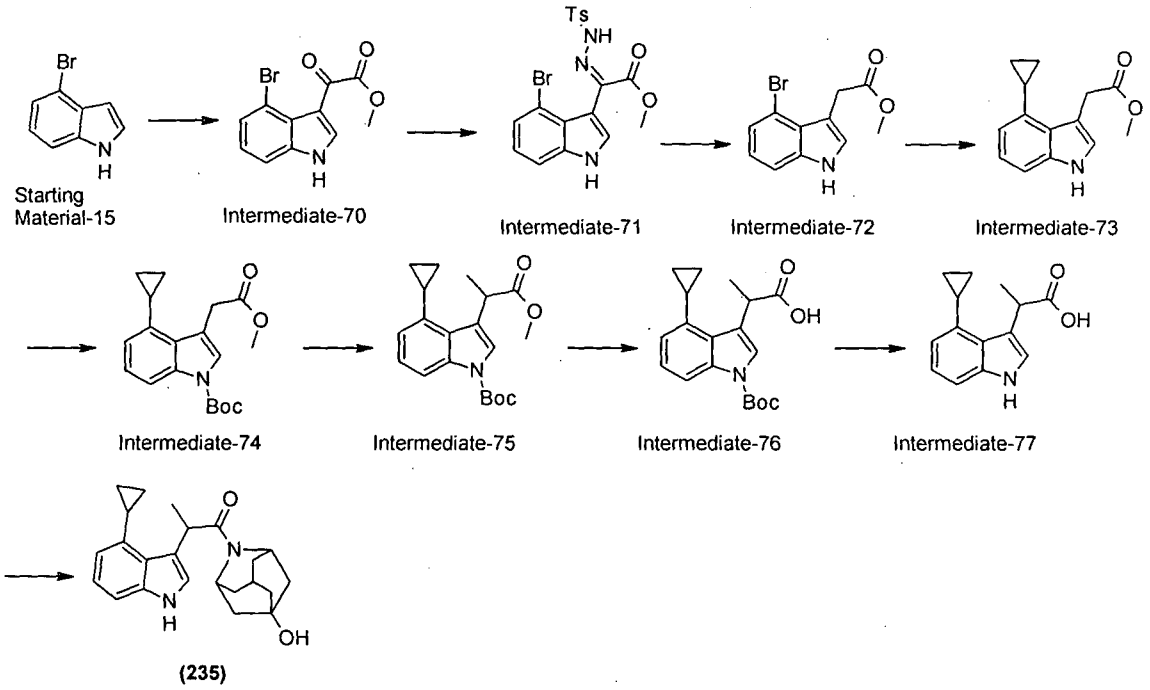
Synthesis of Compound (234): Compound **(234)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) : δ 7.97 (br s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.61-2.05 (m, 10H), 1.45-1.48 (d, 3H). LC-MS: (M+H)+ = 380.2. HPLC purity = 99.13%.

EXAMPLE 235: 2-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)propan-1-one (235):



(235)

SYNTHETIC SCHEME 31



Synthesis of Intermediate-70: To a stirred solution of Starting Material-15 (40 g, 206 mmol) in ether (400 mL), oxalyl chloride (23.2 mL, 268 mmol) was added at 0°C, and stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was then filtered and washed with ether to get solid materilal (42 g), which was treated with MeOH (28 mL) in ether (200 mL) at 0°C to room temperature for 5 hours. After completion of the reaction the reaction mixture was diluted with hexanes, resulted precipitate was filtered and dried to get Intermediate-70 (35 g) as yellow solid.

Synthesis of Intermediate-71: To a stirred solution of Intermediate-70 (35 g, 129 mmol) in MeOH (350 mL), tosyl hydrazine (23.1 g, 129 mmol) was added and refluxed for 4 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to give crude mixture, which is diluted with H_2O, extracted with DCM and concentrated to give Intermediate-69 (35 g) as pale yellow solid.

Synthesis of Intermediate-72: To a stirred solution of Intermediate-71 (14 g, 31 mmol) in THF (140mL), $NaBH_4$ (1.8 g, 46 mmol) was added at 0°C and continued to stir at room temperature for 6 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with H_2O, extracted with DCM and concentrated. The resulted crude product was purified by

using silica gel column chromatography elutive with mixture of hexanes, EtOAc to give Intermediate-72 (3 g) as pale yellow liquid.

Synthesis of Intermediate-73: Intermediate-73 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-67 (Scheme 30).

Synthesis of Intermediate-74: Intermediate-74 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-65 (Scheme 30).

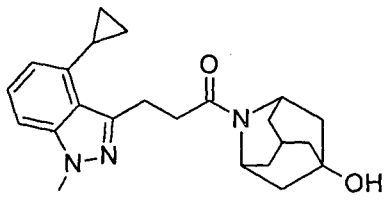
Synthesis of Intermediate-75: Intermediate-75 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-30 (Scheme 6).

Synthesis of Intermediate-76: Intermediate-76 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-26 (Scheme 4).

Synthesis of Intermediate-77: Intermediate-77 was synthesized by following the procedure used to make Intermediate-7 (Scheme 1).

Synthesis of Compound (233): Compound **(233)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (1) (Scheme 2). 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.13 (br s, 1H), 7.13-7.16 (d, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.75-6.78 (d, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.32 (br s), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 10H), 1.46-1.49 (d, 3H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)+ = 365.2. HPLC purity = 95.44%.

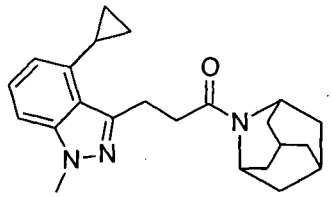
EXAMPLE 236: 3-(4-cyclopropyl-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)propan-1-one (236):



(236)

Synthesis of Compound 236: Compound **(236)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (233) (Scheme 30). LC-MS: (M+H)+ = 380.3. HPLC purity = 99.86%.

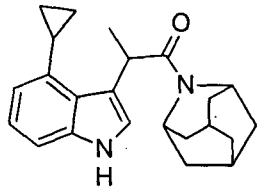
EXAMPLE 237: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-cyclopropyl-1-methyl-1H-indazol-3-yl)propan-1-one (237):



(237)

Synthesis of Compound (237): Compound **(237)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (233) (Scheme 30). LC-MS: (M+H)+ = 364.3. HPLC purity = 91.66%.

EXAMPLE 238: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-2-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)propan-1-one (238):



(238)

Synthesis of Compound (238): Compound **(238)** was synthesized by following the procedure used to make Compound (233) (Scheme 27). LC-MS: (M+H)+ = 349.2.

Biological activity

In vitro HSD11β1 inhibition assay:

CHO cells were maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium/nutrient mixture F-12 containing 5% fetal bovine serum (v/v) and 2 mM glutamine. Cells were cultured at 37°C with 5% CO_2. For transient expression of human full length HSD11 β 1 expression vector (OriGene Technologies), cells were seeded at a density of 2 x105 cells/well in a 6-well plate. Transfection was done using Turbofectin8 reagent (OriGene Technologies), according to the protocol provided with the reagent. After 24hours post-transfection, cells were trypsinized and pooled together before they were re-seeding to 96-well plate at a density of 40000 cells/well. 24 hours after re-seeding, cells were incubated with 200 nM cortisone + 500uM NADPH (or along with small molecule inhibitors) overnight. The enzymatic activity or inhibition of enzyme activity was measured by estimating the conversion of cortisone to

cortisol by LC/MS-MS method. The IC50 in nM was calculated from a 8 point log scale of concentration versus inhibition.

The results of the biological testing are shown in table 1:

Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)
1	*	80	*	159	****
2	****	81	*	160	****
3	*	82	*****	161	*****
4	*	83	*****	162	***
5	**	84	**	163	*
6	*	85	******	164	****
7	*	86	*	165	*
8	*	87	***	166	*****
9	*	88	*	167	**
10	*	89	*	168	*****
11	*	90	*	169	*****
12	*	91	*	170	*
13	*	92	*	171	**
14	****	93	*	172	*
15	*	94	*****	173	*****
16	*	95	****	174	*
17	****	96	****	175	*****
18	****	97	*	176	*
19	**	98	*****	177	*****
20	*	99	*****	178	*****
21	*	100	*****	179	*
22	*	101	**	180	*
23	*	102	*****	181	*
24	*	103	*	182	***
25	*	104	*****	183	*
26	**	105	******	184	*****
27	*	106	****	185	*
28	**	107	*	186	*
29	****	108	*	187	****
30	***	109	*	188	****

Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)
31	*****	110	*	189	*
32	***	111	*	190	***
33	*	112	**	191	*
34	*	113	*	192	*****
35	*****	114	*	193	***
36	**	115	**	194	*****
37	*****	116	**	195	*
38	*	117	*	196	*
39	****	118	*	197	*****
40	*****	119	*****	198	*****
41	*****	120	*	199	*****
42	*	121	*	200	*
43	*	122	*	201	*
44	**	123	*	202	*
45	*	124	*	203	*
46	*	125	*	204	*
47	***	126	*****	205	*
48	*****	127	*****	206	*
49	*****	128	*	207	****
50	*	129	*	208	****
51	*	130	*****	209	**
52	*	131	*	210	****
53	*	132	*****	211	***
54	*	133	****	212	*
55	*	134	***	213	****
56	*****	135	*	214	*****
57	*	136	*****	215	*
58	*****	137	*	216	*
59	****	138	****	217	*
60	*	139	*****	218	*
61	*	140	*	219	*****
62	*	141	****	220	*
63	*	142	*	221	*
64	****	143	*	222	*

Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)	Cmpd No	11βHSD1 (IC50)
65	**	144	*****	223	*
66	*	145	****	224	*
67	****	146	*	225	*
68	*	147	****	226	*****
69	****	148	*****	227	*****
70	***	149	*	228	****
71	*	150	*****	229	*
72	*	151	*****	230	*
73	******	152	****		
74	*	153	*****		
75	**	154	*		
76	*	155	****		
77	*	156	*		
78	*	157	*****		
79	****	158	*		

***** = <100nM

**** = 100nM< and <150 nM

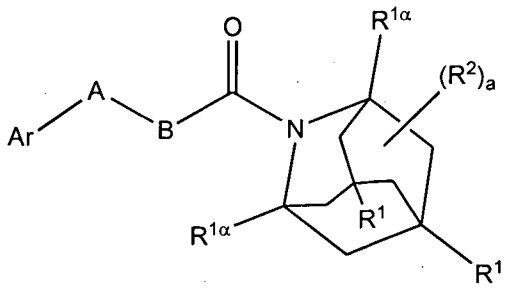
*** = 150nM< and <200 nM

** = 200nM< and <250 nM

* = 250nM<

Claims:

1. A compound of formula (I):



Formula (I)

wherein:

each R^1, $R^{1\alpha}$ and R^2 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, OCH_3, CH_2OH,CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12} heterocycloalkenyloxy, optionally substituted C_6-C_{18}aryloxy, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryloxy, optionally substituted C_1-C_{12}alkylamino, SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, and NR^3R^4;

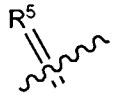
Ar is an optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl group or an optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl group;

A is selected from the group consisting of S, SO, SO_2, O, and $-CR^aR^b-$;

B is a group of the formula $-(CR^cR^d)_n-$;

wherein each R^a, R^b, R^c and R^d is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl; SR^3, SO_3H, $SO_2NR^3R^4$, SO_2R^3, $SONR^3R^4$, SOR^3, COR^3, COOH, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR4^3, NR^3COOR^4, $NR^3SO_2R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, NR^3R^4;

or any two R^a, R^b, R^c and R^d on the same carbon atom when taken together may form a substituent of the formula:



wherein each R^3 and R^4 is independently selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

R^5 is selected from the group consisting of O, S, and NR^6;

R^6 is selected from the group consisting of H, OR^7, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12} heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12} heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

R^7 is selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl;

or any two or more R^a, R^b, R^c and R^d may join together to form a multiple bond between adjacent carbon atoms such as a double or triple bond, or a cyclic moiety connecting the carbon atoms to which they are attached;

n is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, and 4;

a is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10;

or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, or prodrug thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein B is CH_2.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein A is CR^aR^b.

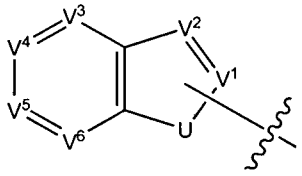
4. A compound according to claim 3 wherein R^a and R^b are different.

5. A compound according to claim 4 wherein one of R^a and R^b is H and the other is optionally substituted alkyl.

6. A compound according to claim 5 wherein R^b is H and R^a is optionally substituted alkyl.

7. A compound according to claim 6 wherein R^a is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl.

8. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein Ar is a group of the formula:



wherein each V^1, V^2, V^3, V^4, V^5 and V^6 is independently selected from the group consisting of N and CR^8;

U is selected from the group consisting of NR^9, O, S and CR^9_2,

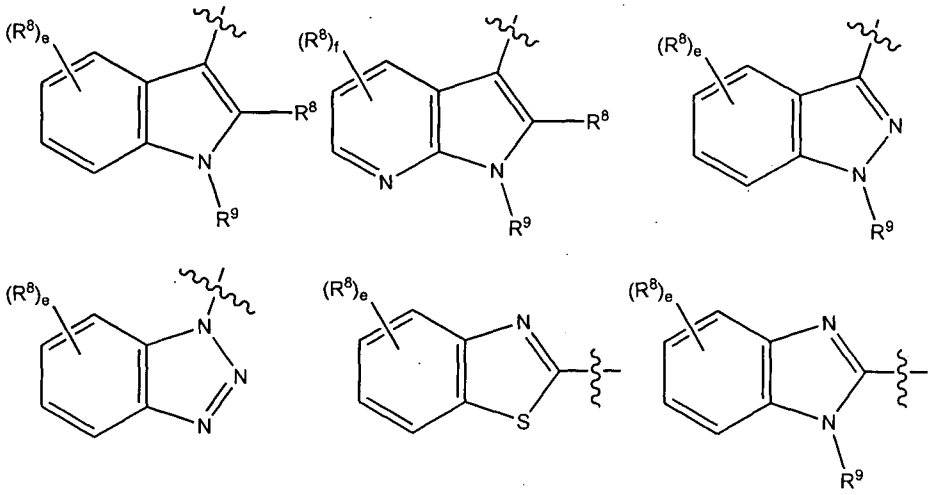
wherein each R^8 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, NO_2, CN, SH, NH_2, CF_3, OCF_3, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally

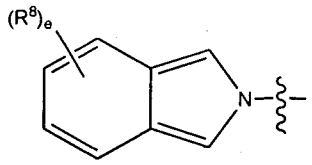
substituted C_3-C_{12}cycloalkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, optionally substituted C_1-C_{12}alkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyloxy, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyloxy, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkenyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyloxy, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkenyloxy, optionally substituted C_6-C_{18}aryloxy, optionally substituted C_1-C_1heteroaryloxy, optionally substituted C_1-C_{12}alkylamino, SR^{10}, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, and $NR^{10}R^{11}$;

wherein R^9 is selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkenyl, optionally substituted C_2-C_{12}alkynyl, optionally substituted C_2-C_{12}heteroalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_2-C_{12}heterocycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl, SO_3H, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10}, $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10}, COR^{10}, COOH, $COOR^{10}$, and $CONR^{10}R^{11}$;

wherein each R^{10} and R^{11} is independently selected from the group consisting of H, optionally substituted C_1-C_{12}alkyl, optionally substituted C_2-C_{10}heteroalkyl, optionally substituted C_1-C_{12}haloalkyl, optionally substituted C_3-C_{12}cycloalkyl, optionally substituted C_6-C_{18}aryl, and optionally substituted C_1-C_{18}heteroaryl.

9. A compound according to claim 8 wherein Ar is selected from the group consisting of:



and 

wherein R^8 and R^9 are as defined in claim 8;

e is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, and 4;

f is an integer selected the group consisting of 0, 1, 2, and 3.

10. A compound according to claim 9 wherein the R^8 substituent is located in the 4 or the 5 position of the six membered ring.

11. A compound according to claim 9 or 10 wherein each R^8 is independently selected from the group consisting of CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2, NH_2, CN, SO_3H, OCH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3, and OCF_3.

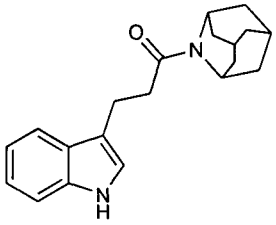
12. A compound according to any one of claims 1 to 11 wherein a is 0.

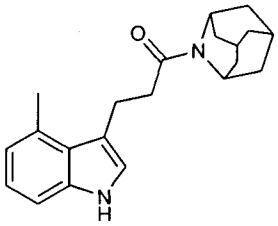
13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein each $R^{1\alpha}$ is H.

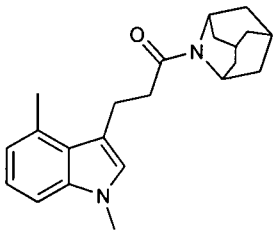
14. A compound according to any one of claims 1 to 13 wherein each R^1 is independently selected from the group consisting of H, OH, F, Cl, Br, CO_2H, $CONH_2$, CH_2OH, CN, OCH_3, and $OCHF_2$.

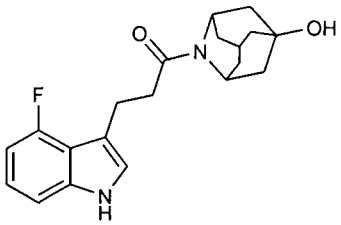
15. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein one R^1 is H and the other R^1 is OH.

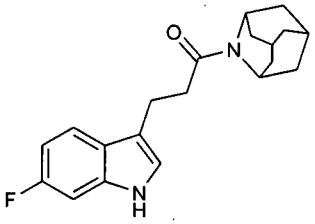
16. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

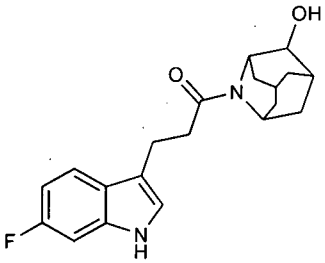


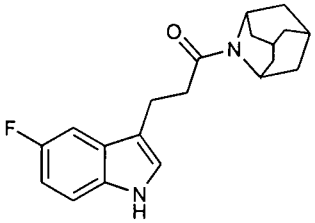


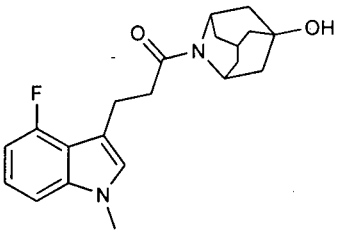


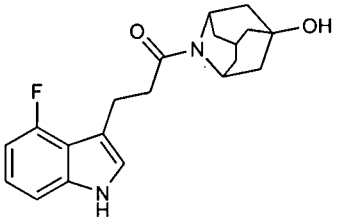


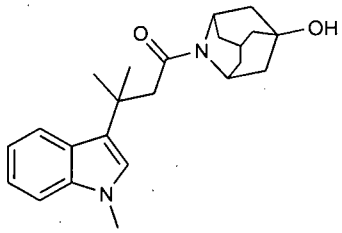


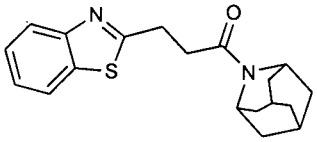


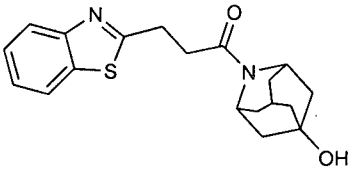


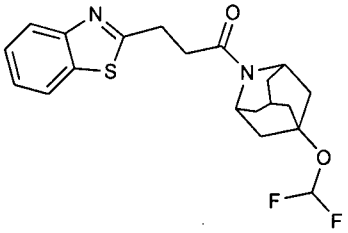


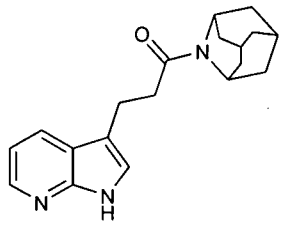


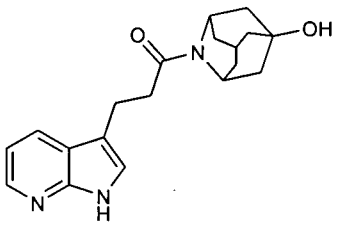


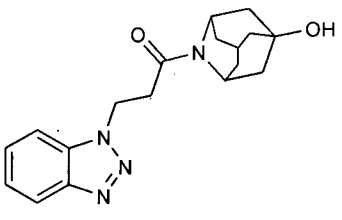


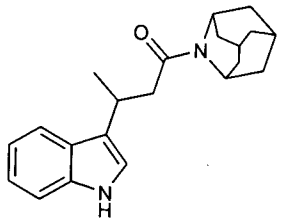
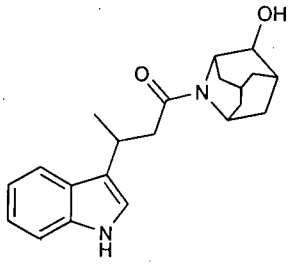
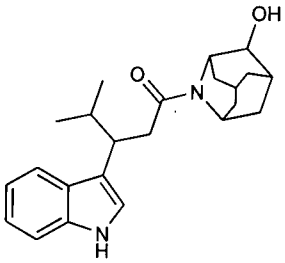
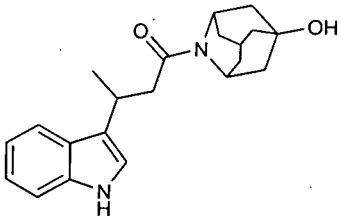
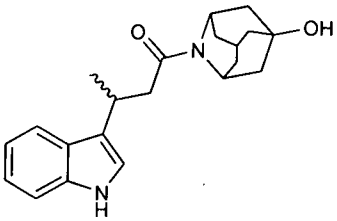
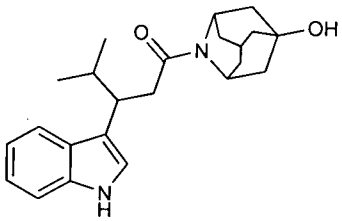
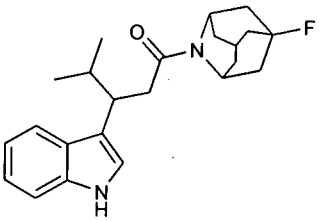
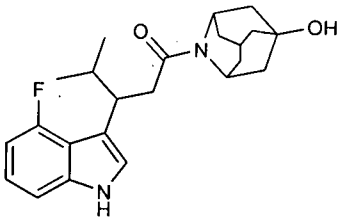
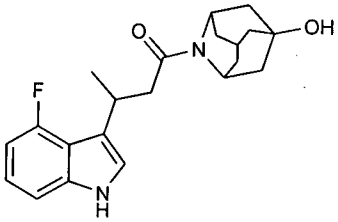
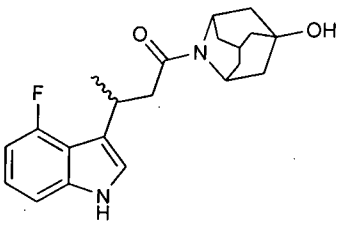
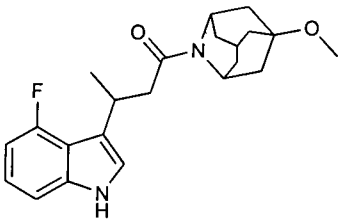
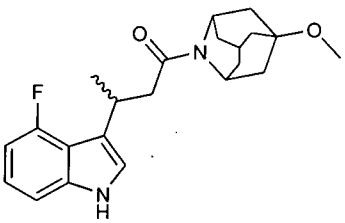
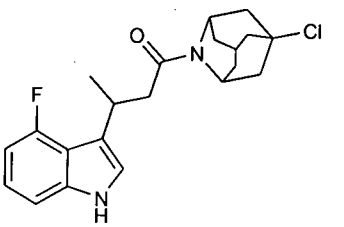
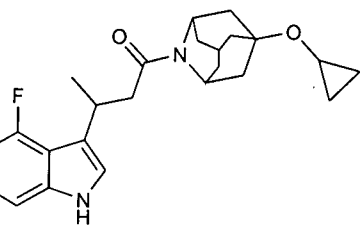




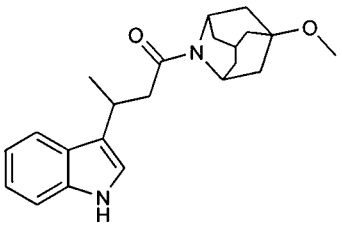


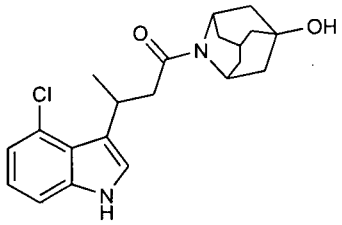


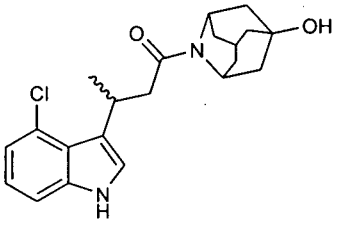


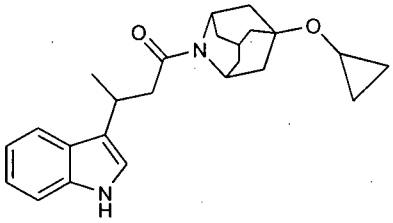















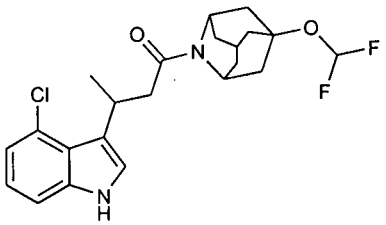


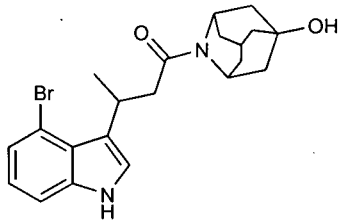


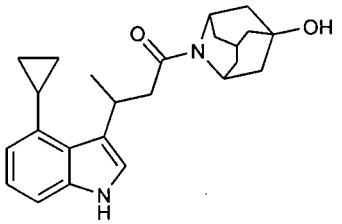


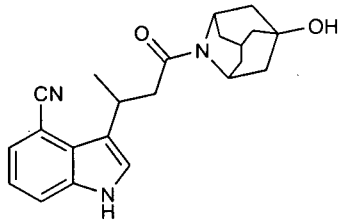


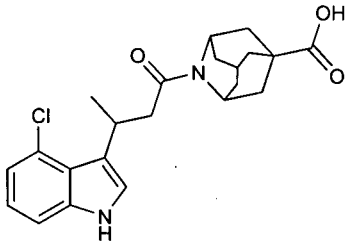


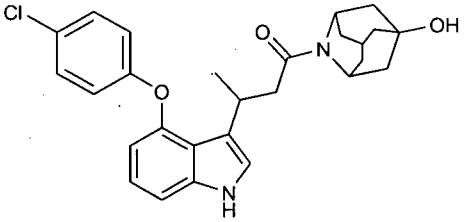


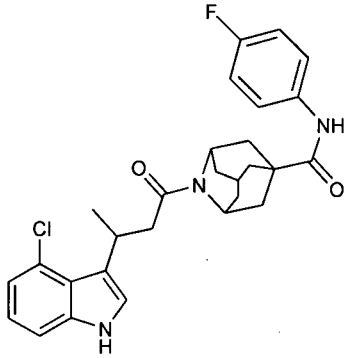


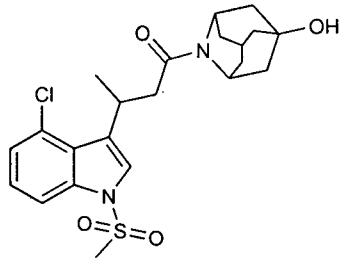


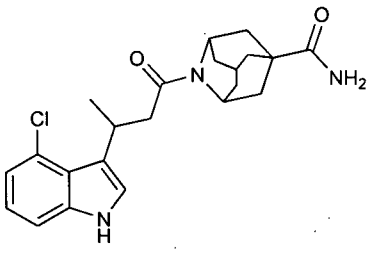


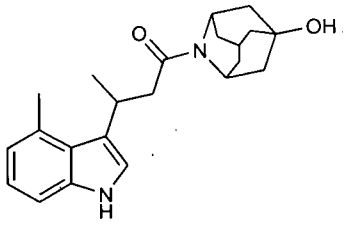


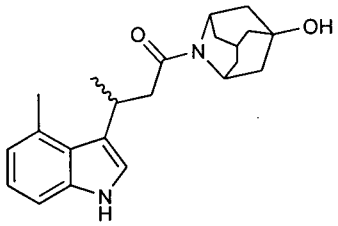


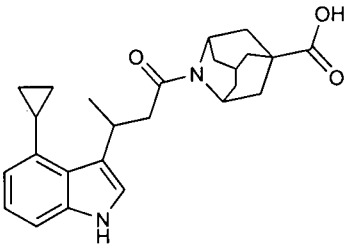


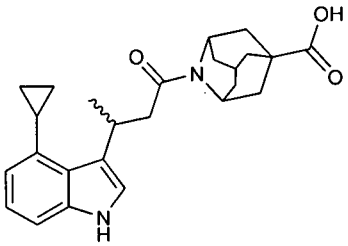


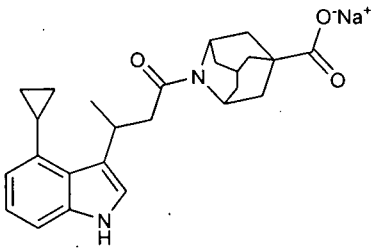


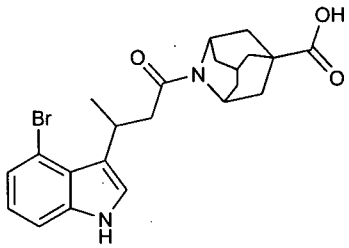


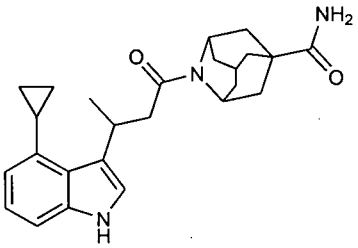


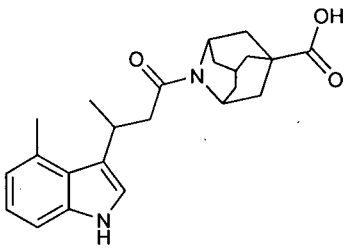


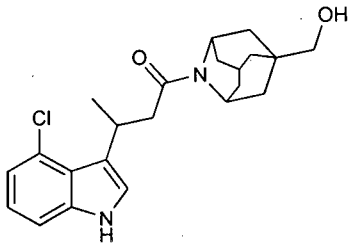


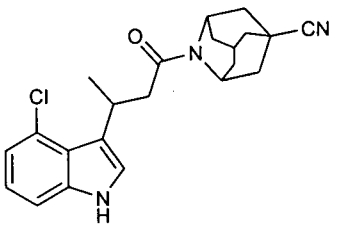


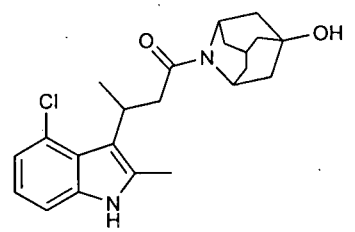


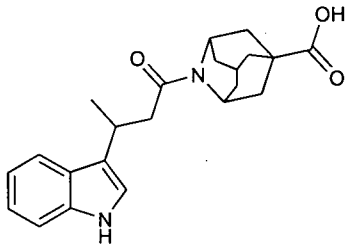


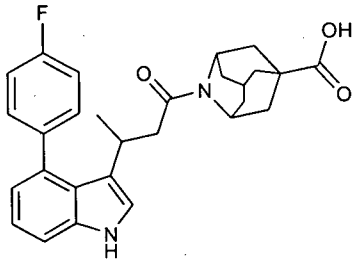


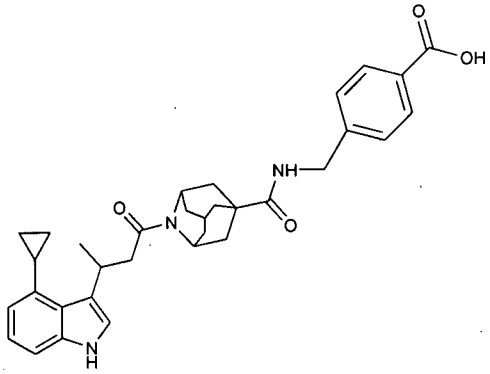


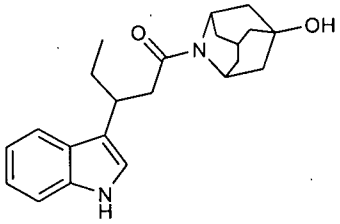


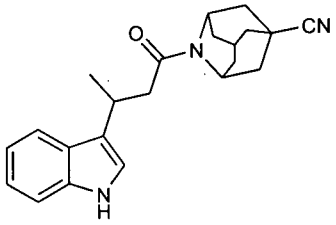


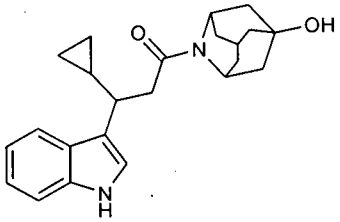


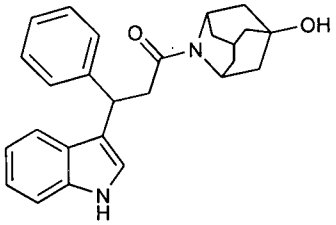


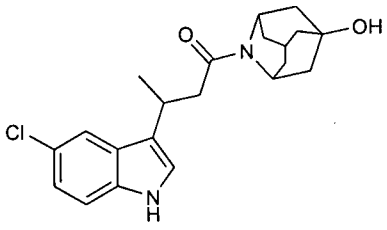


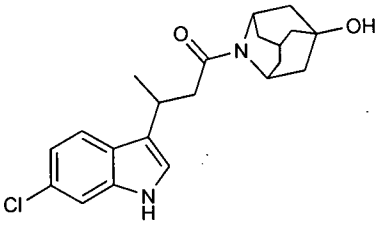


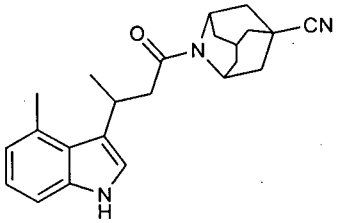


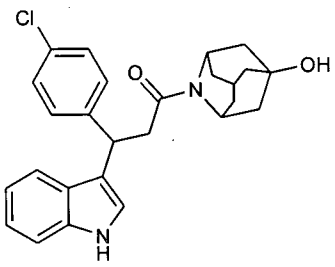


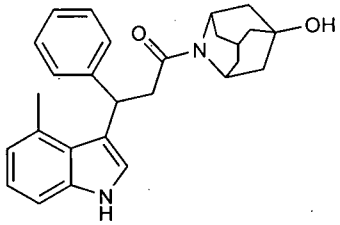


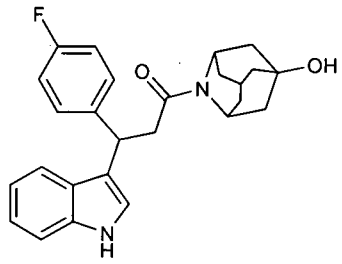


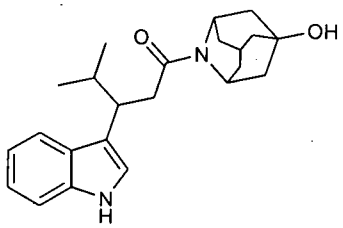


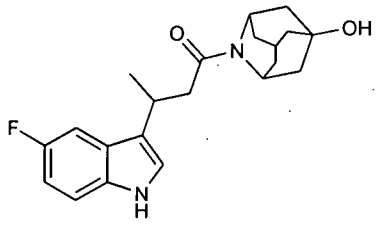


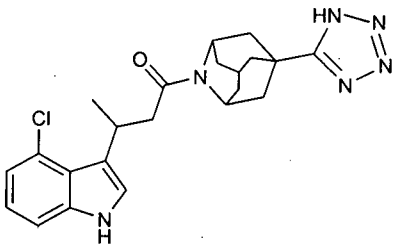


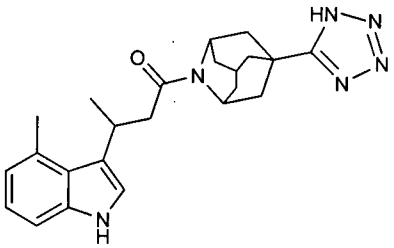


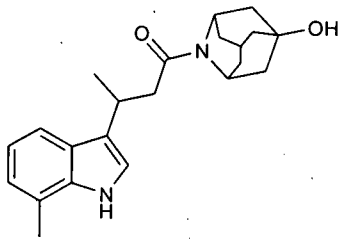


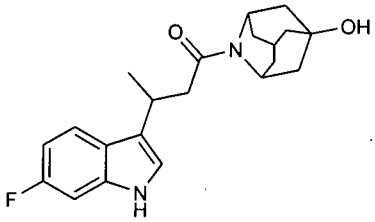


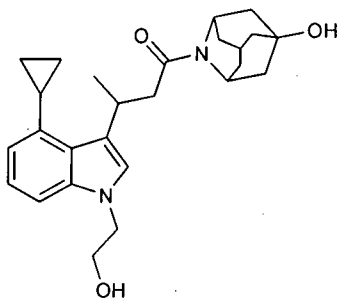


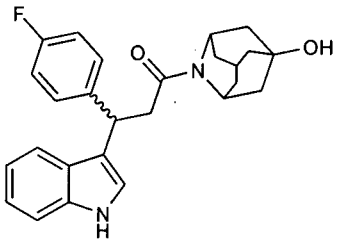


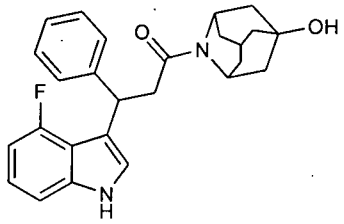


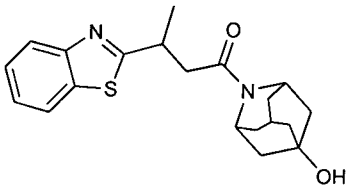


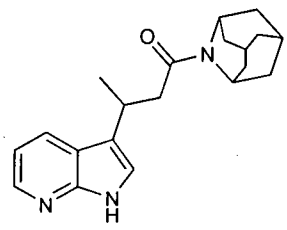


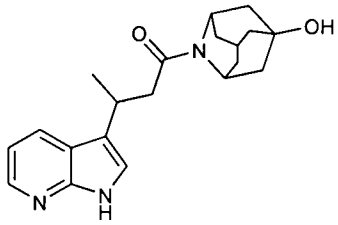


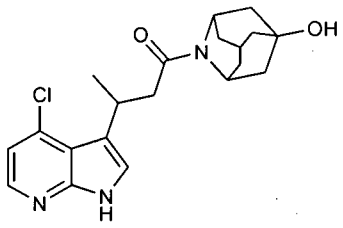


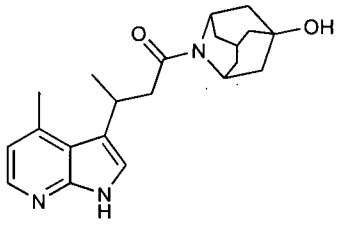


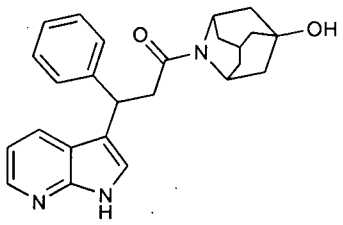


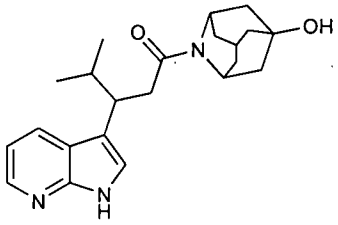


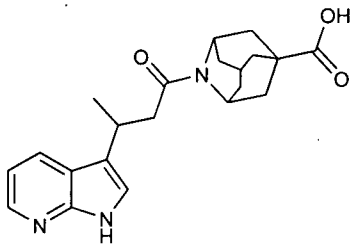


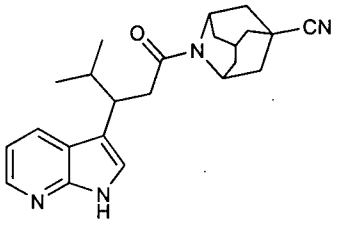


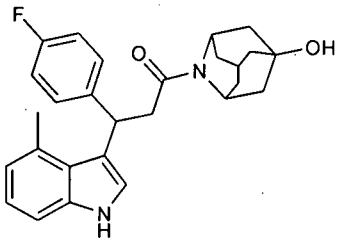


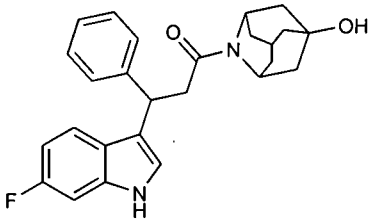


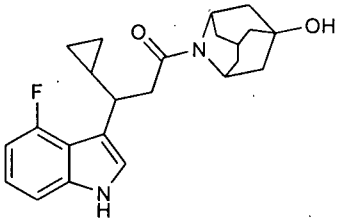


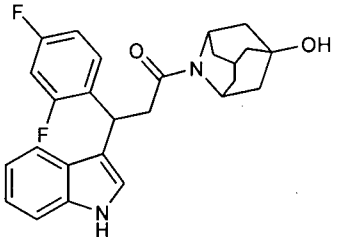


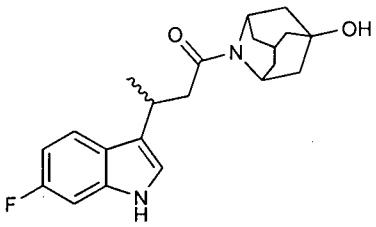


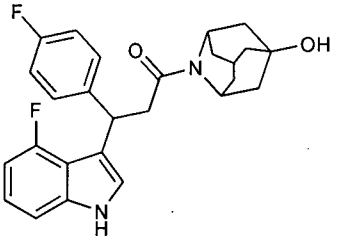


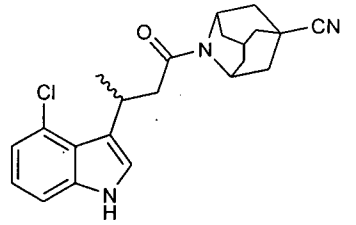


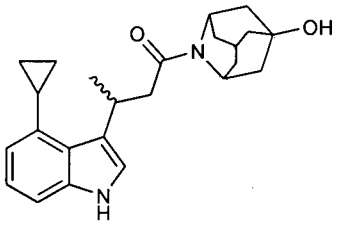
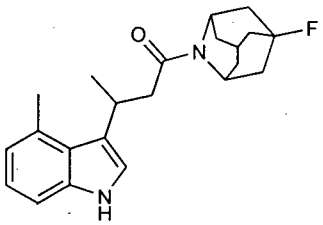
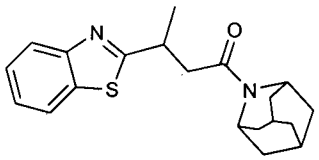
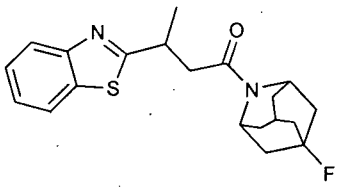
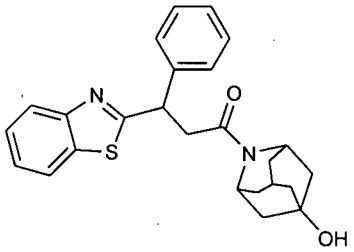
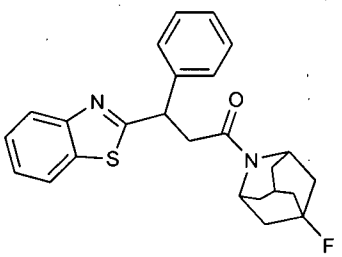
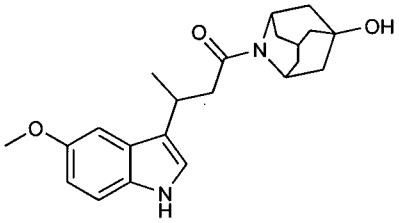
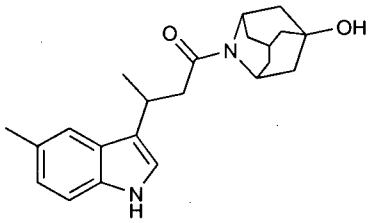
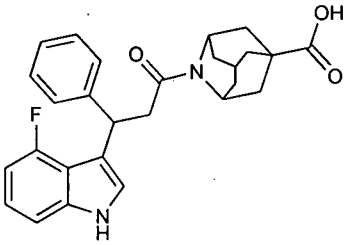
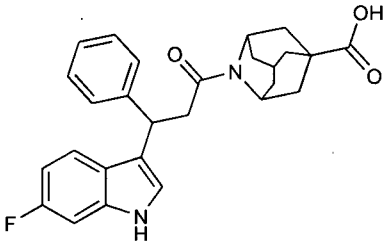
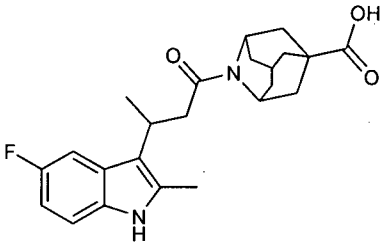
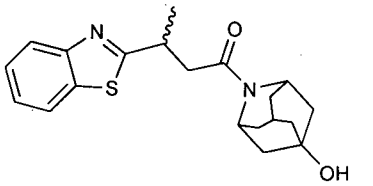
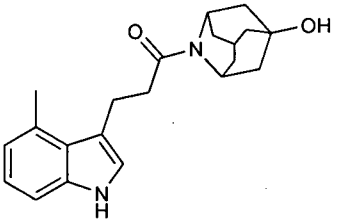
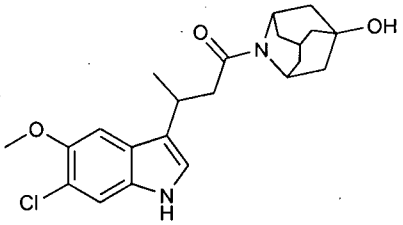


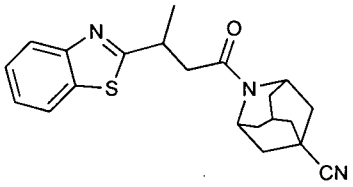


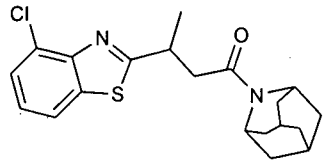


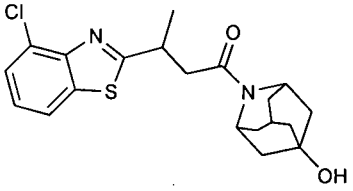


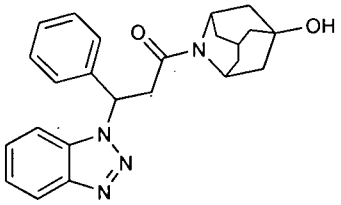


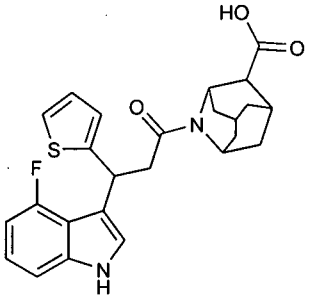















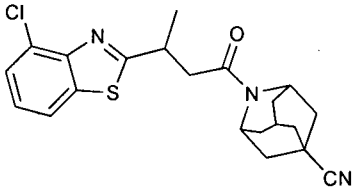


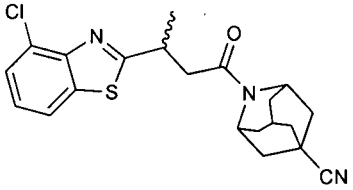


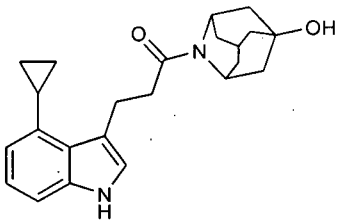


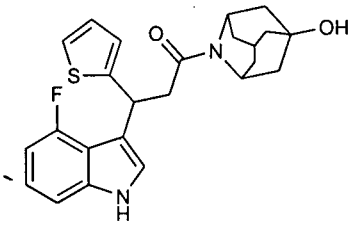


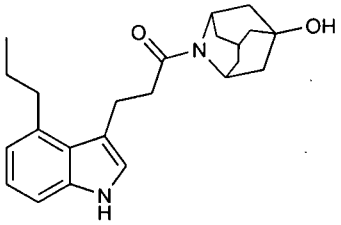


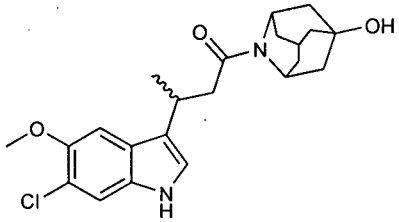


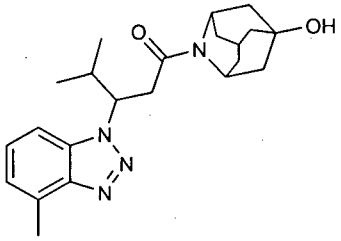


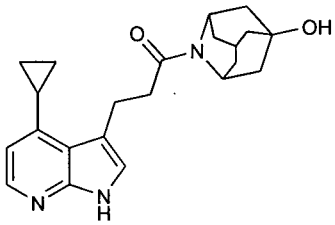


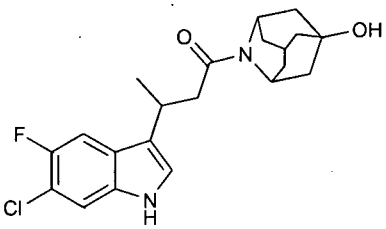


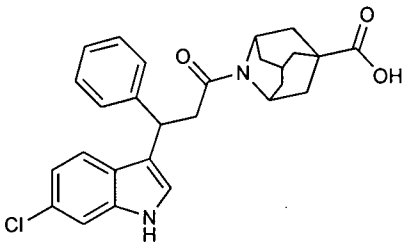
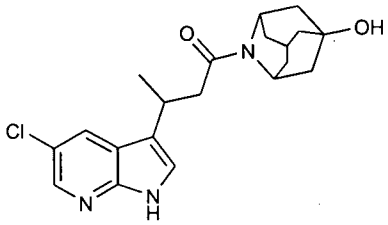
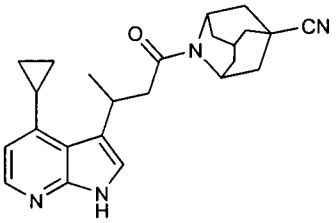
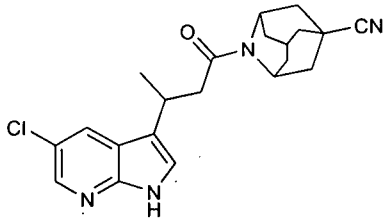
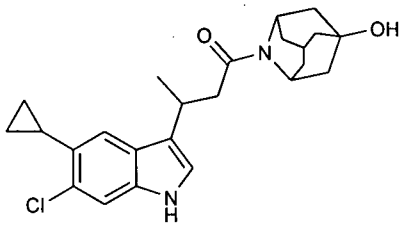
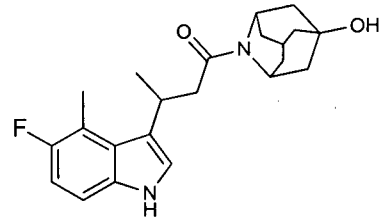
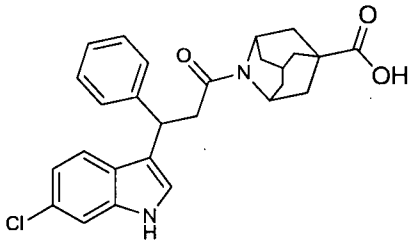
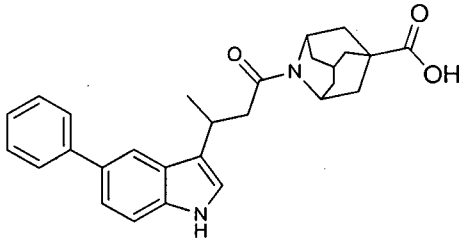
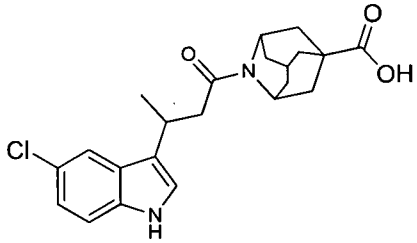
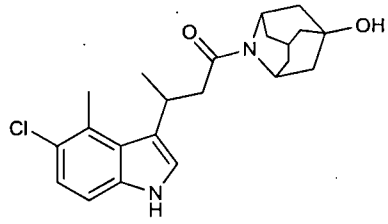
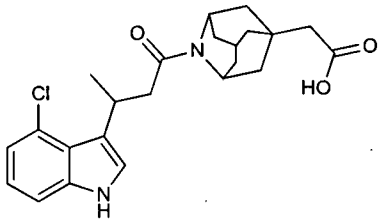
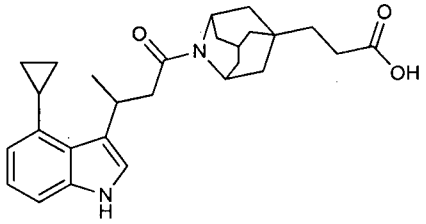
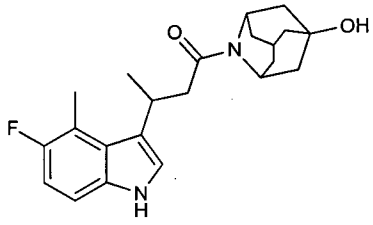
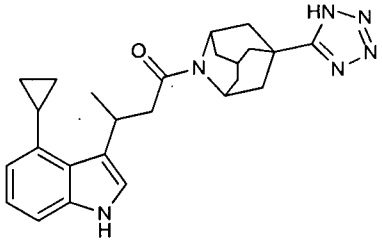


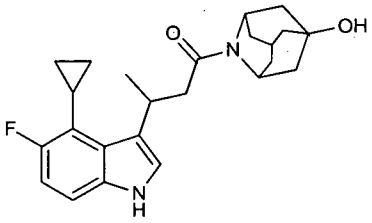
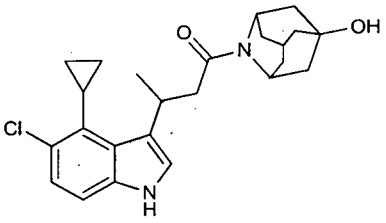
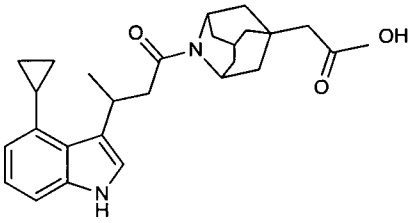
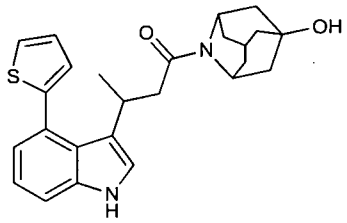
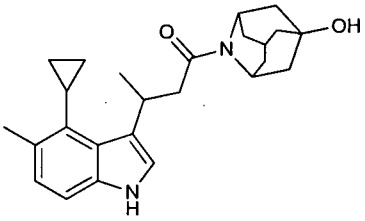
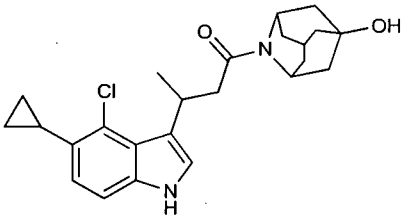
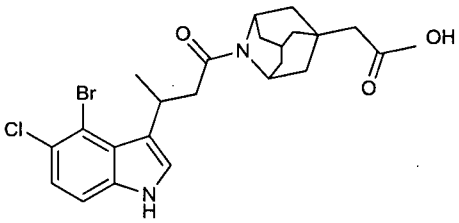
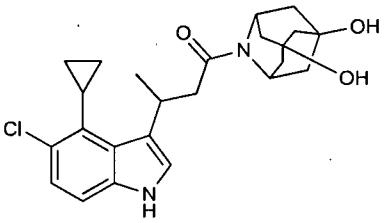
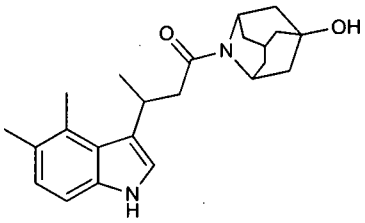
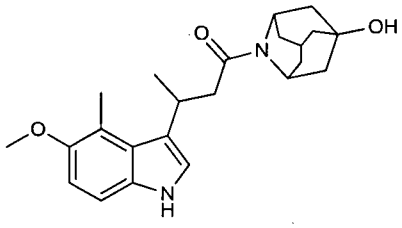
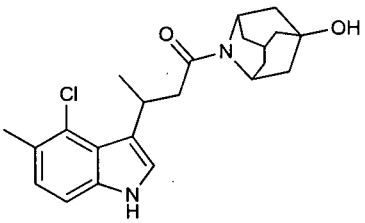


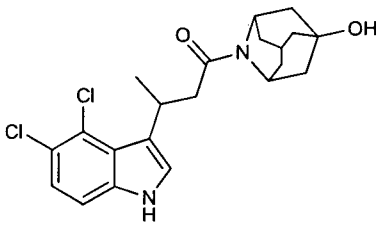
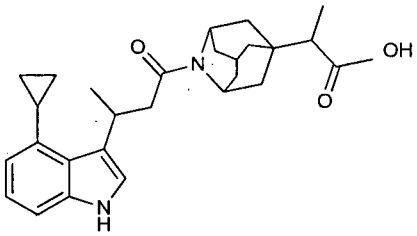


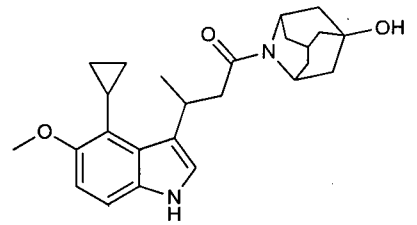


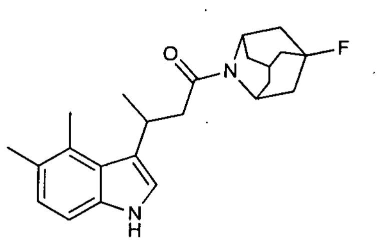
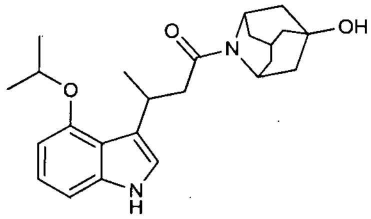
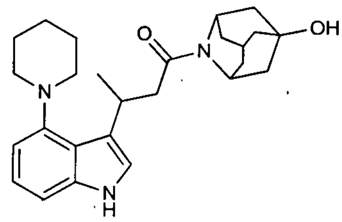
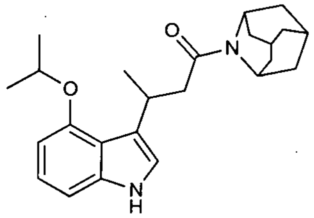
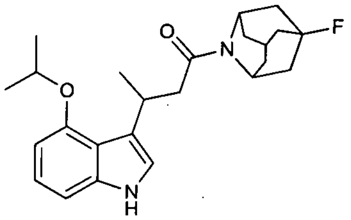
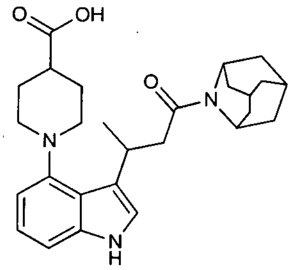
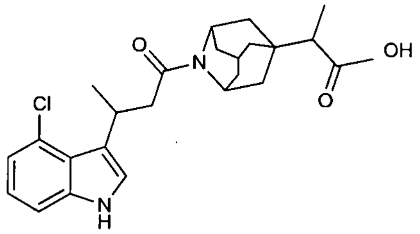
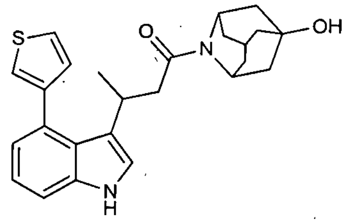
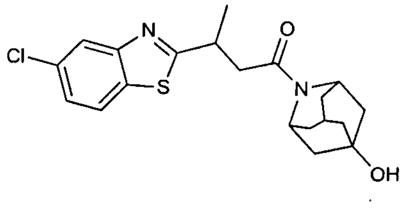
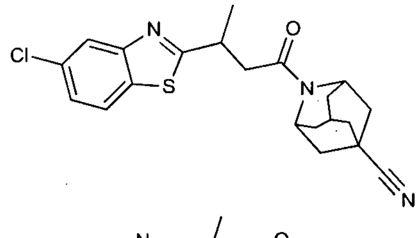
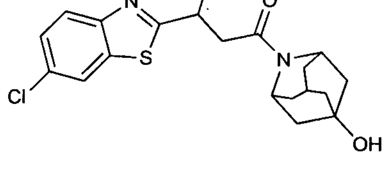
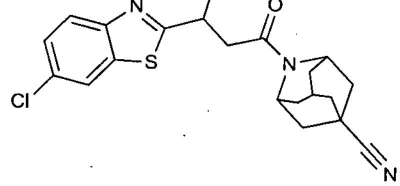
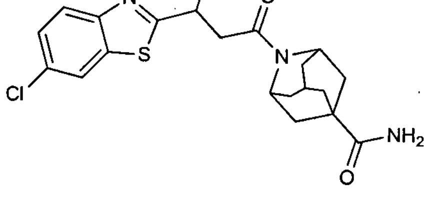
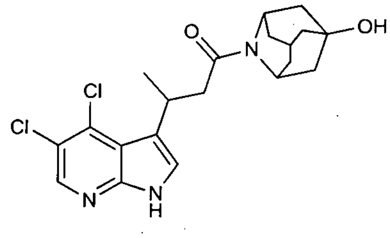


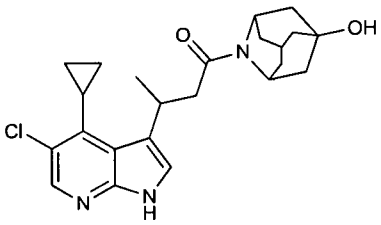
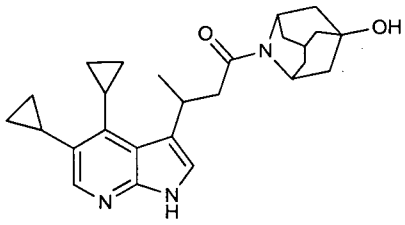
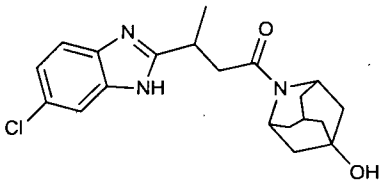
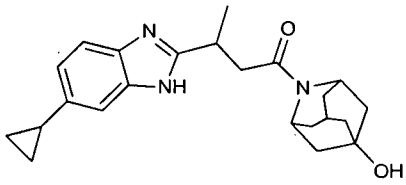
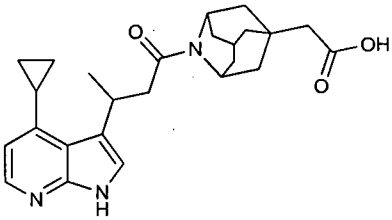
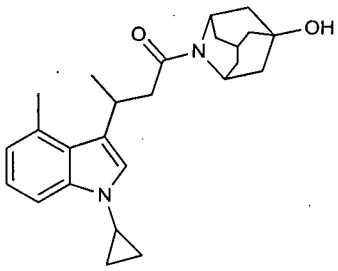
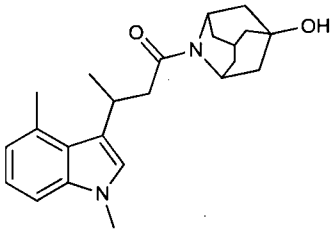
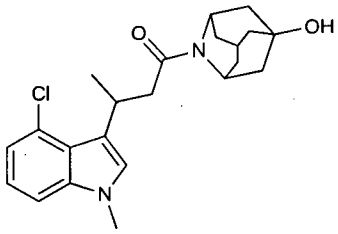
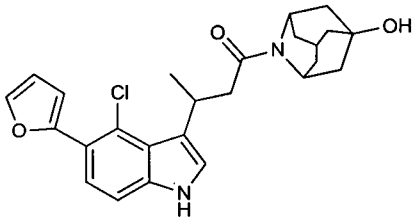
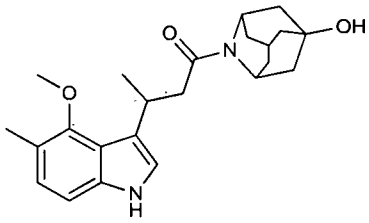
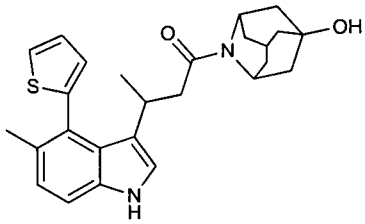
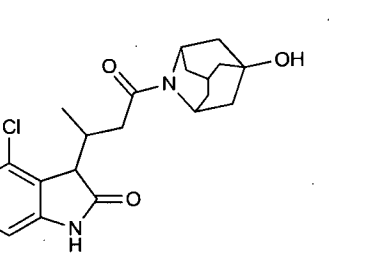
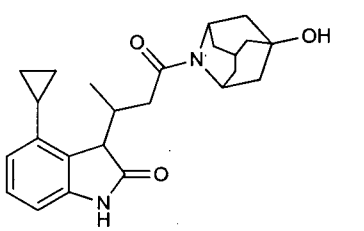
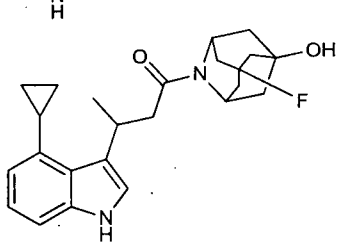















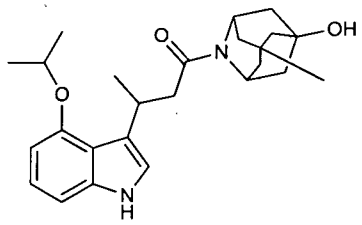












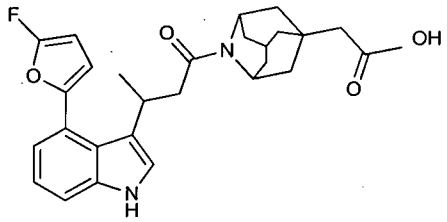



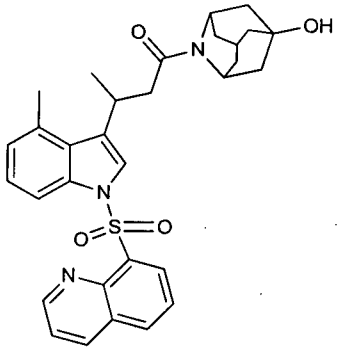


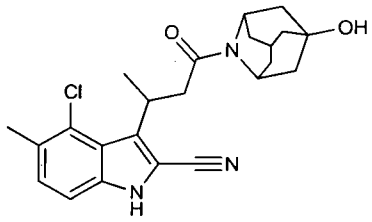















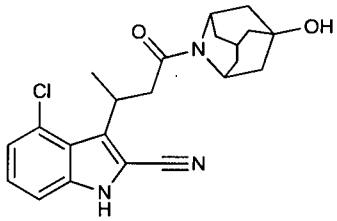















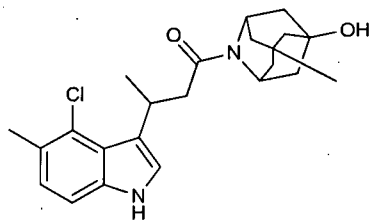


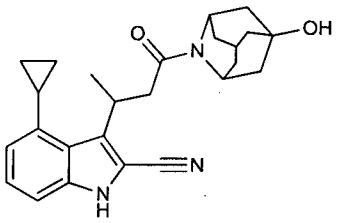


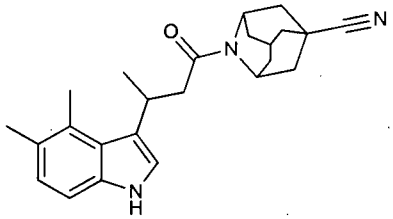


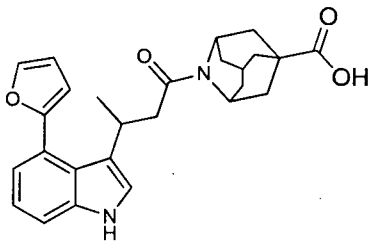


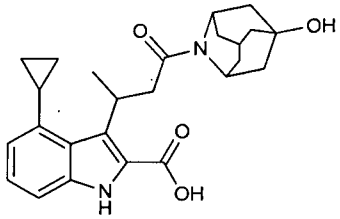


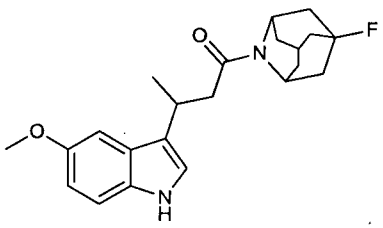


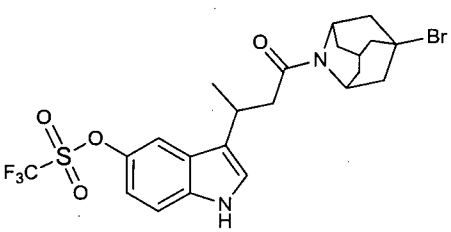


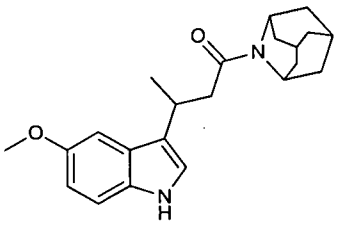
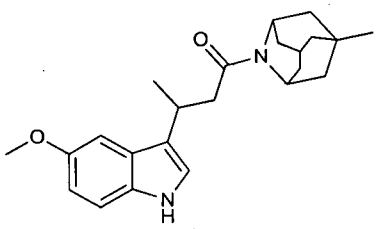
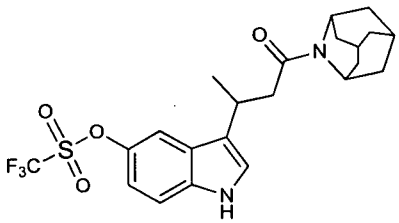
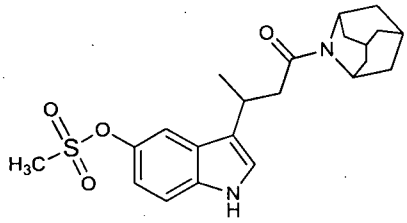
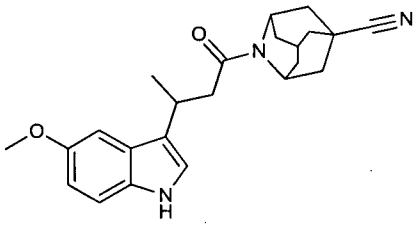
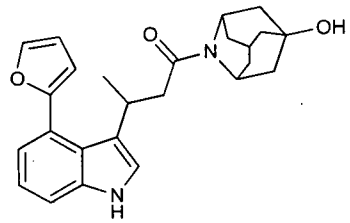
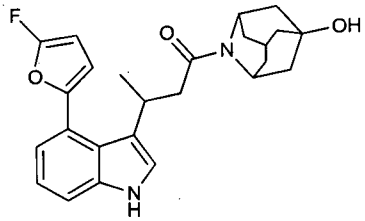
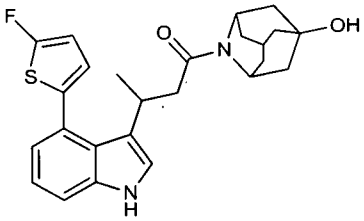
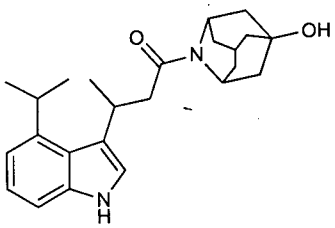
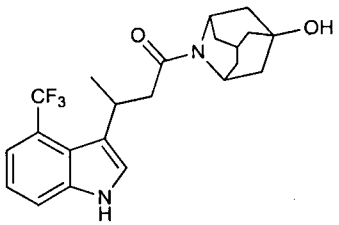
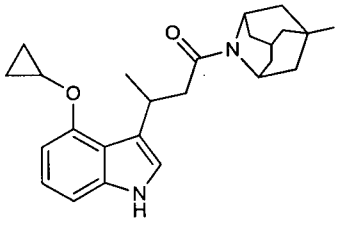
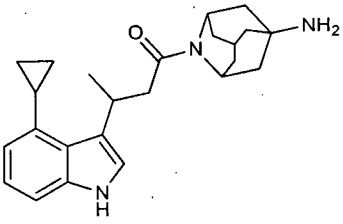
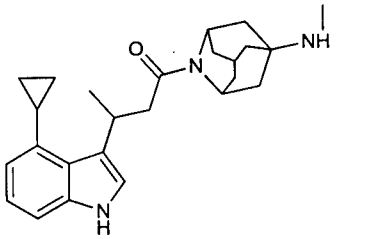
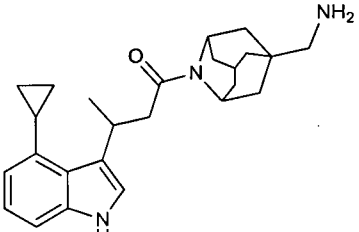


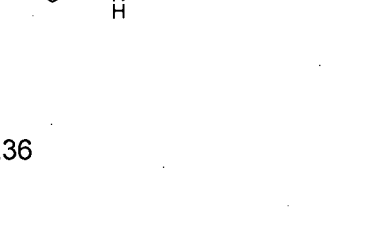


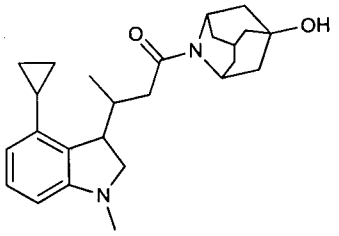


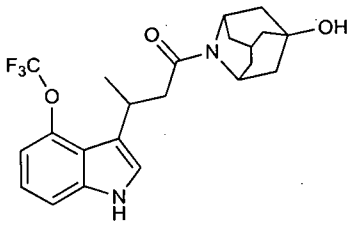


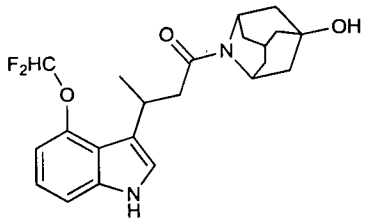


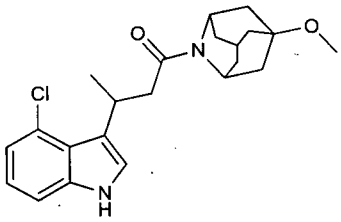















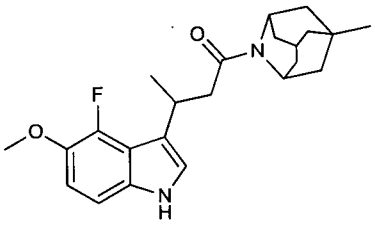


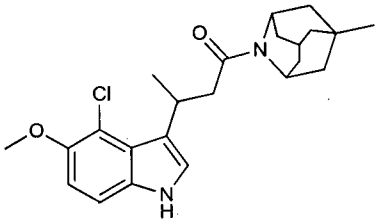


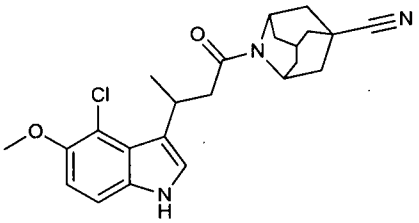


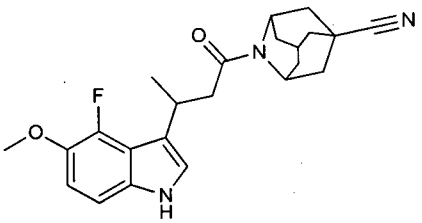


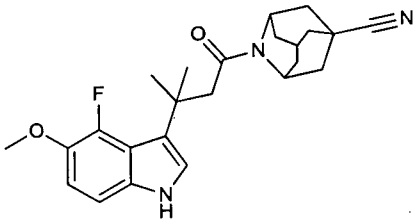


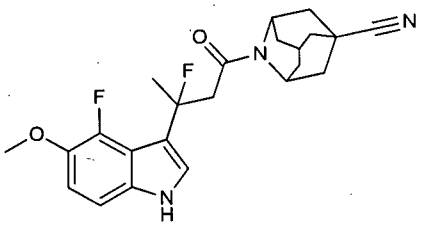


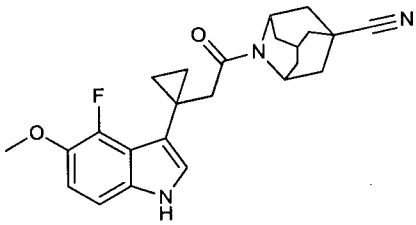


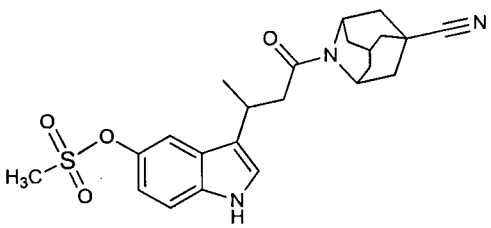


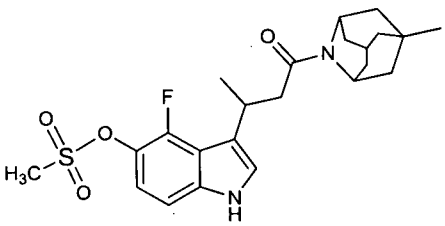


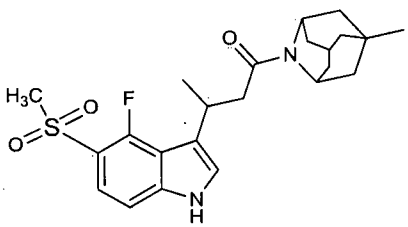


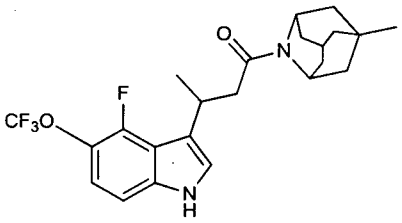
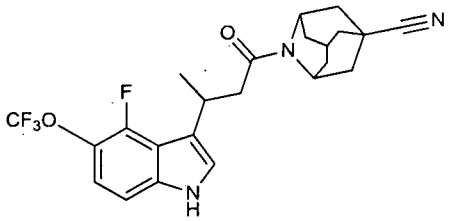
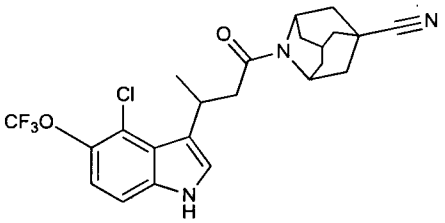
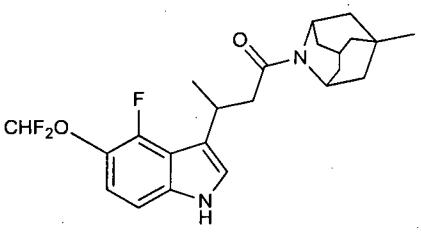
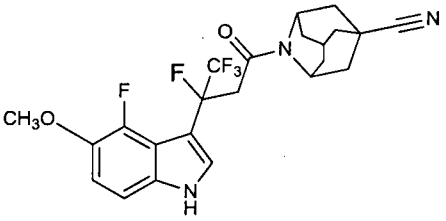
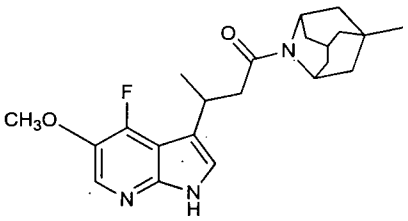
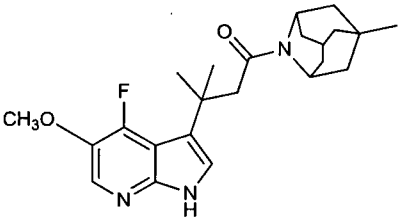
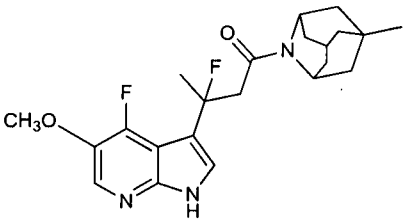
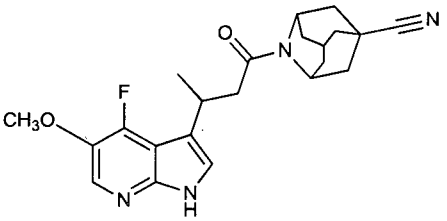
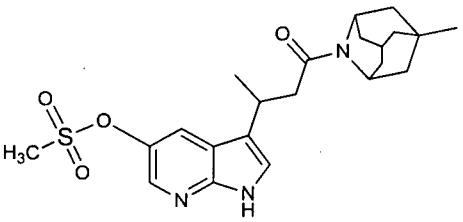
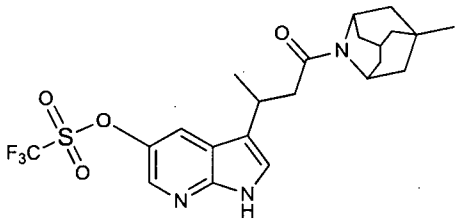
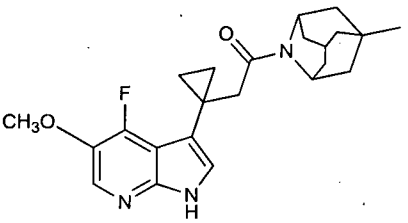
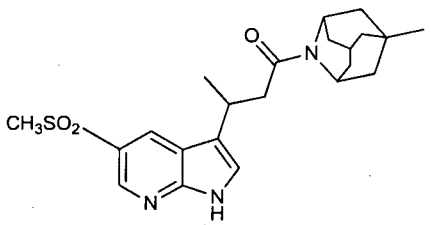
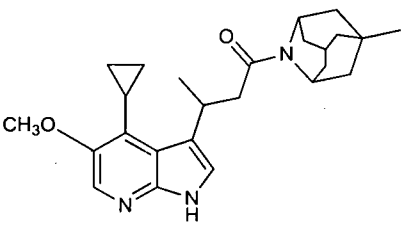


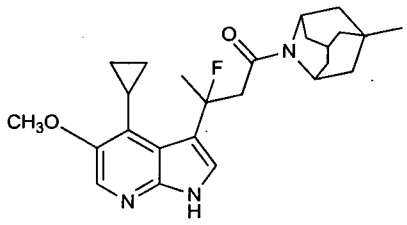


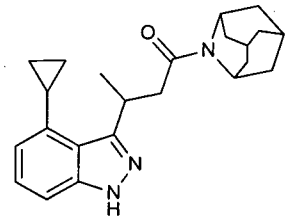


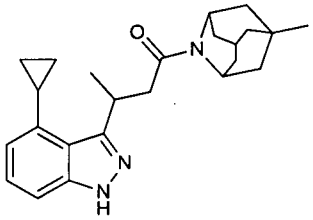


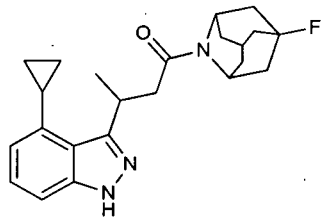


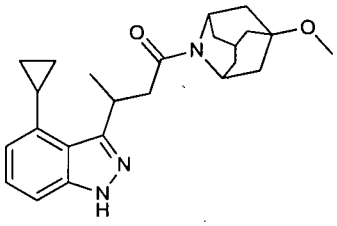















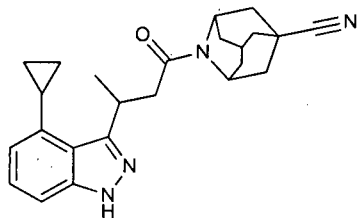


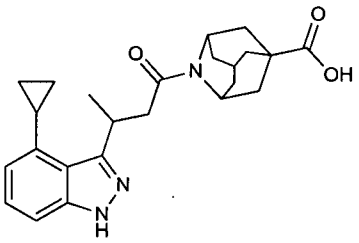


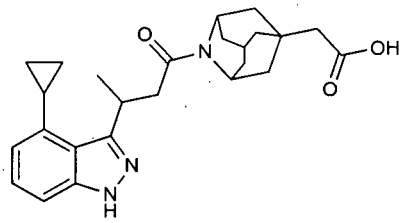


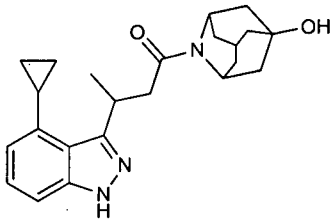


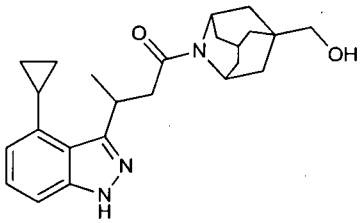


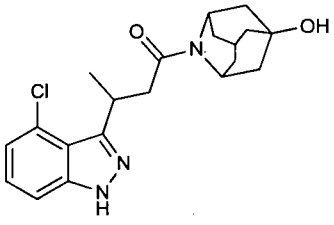


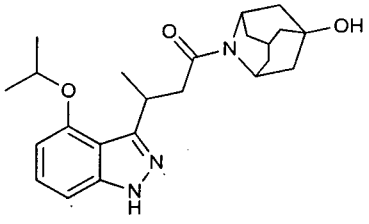


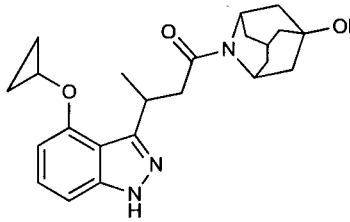


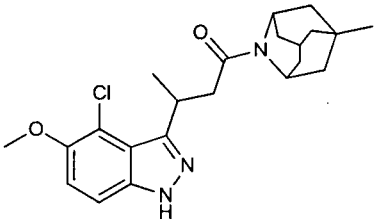






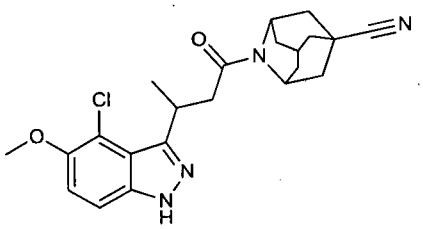
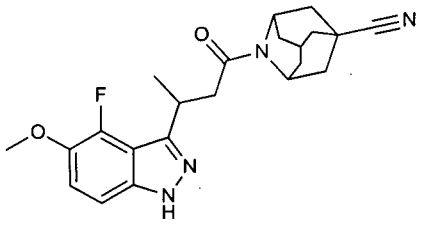
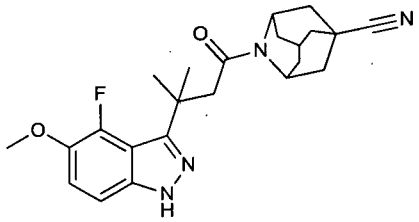
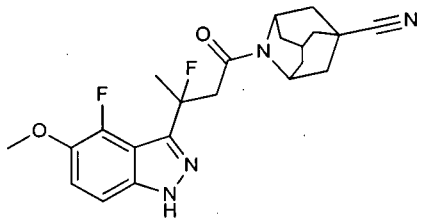
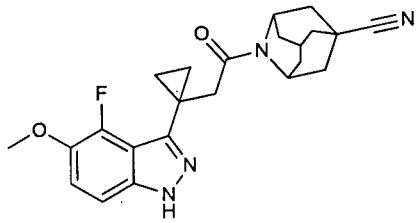
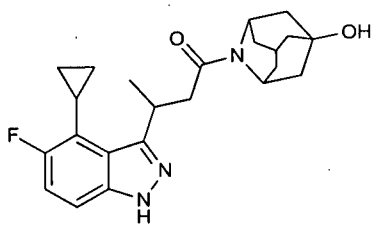
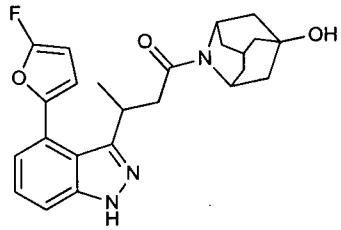
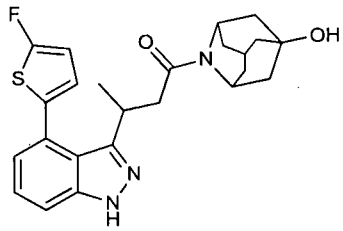
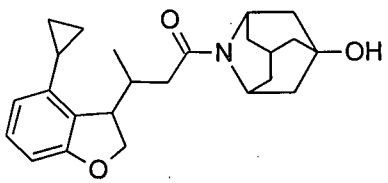
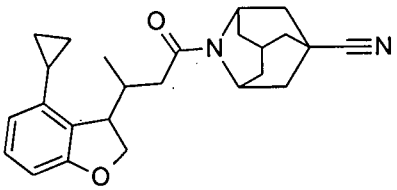
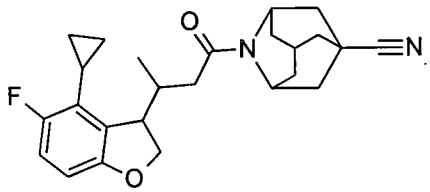
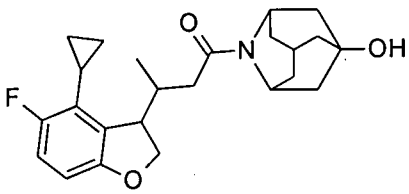
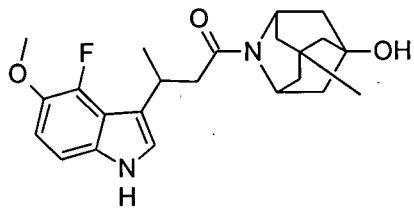
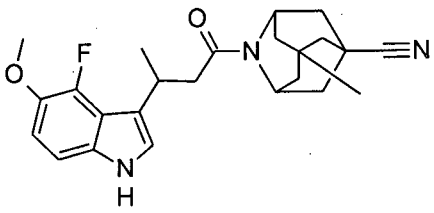


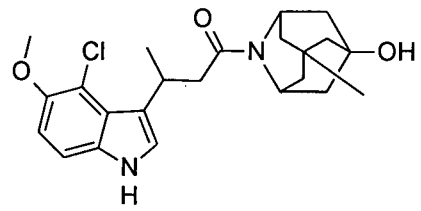
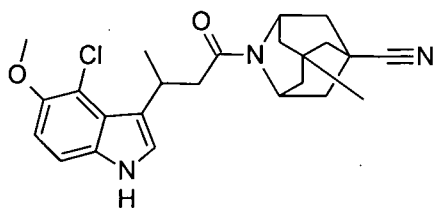
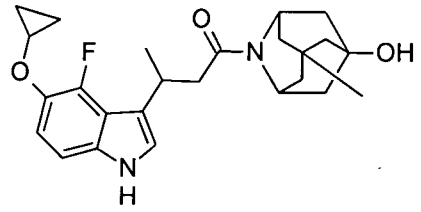
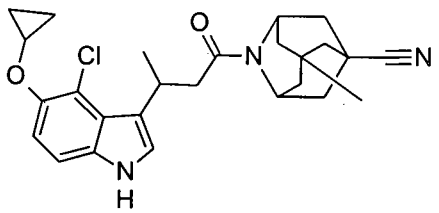
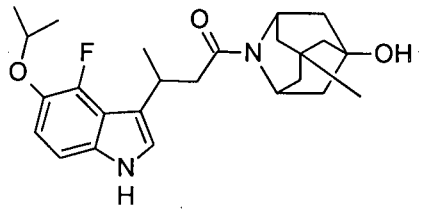
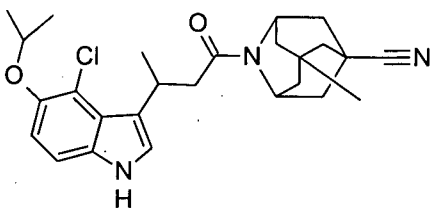
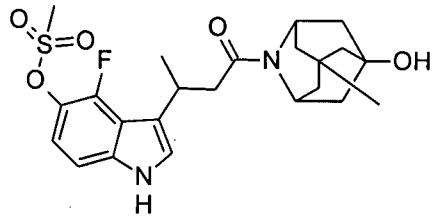
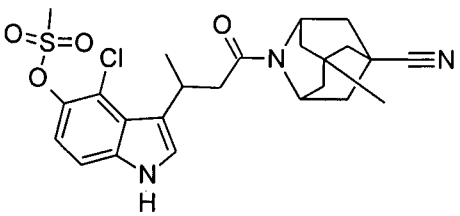
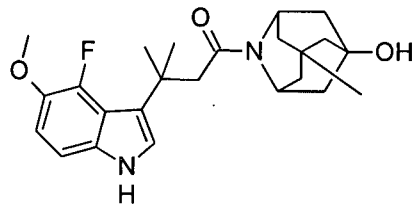
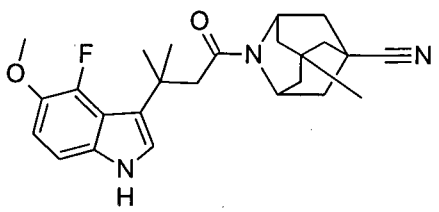
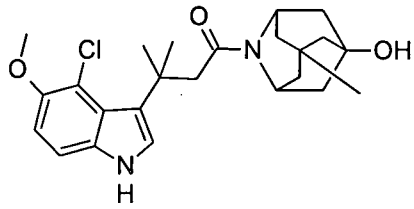
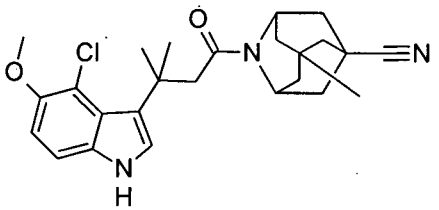
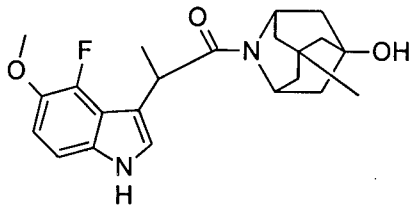
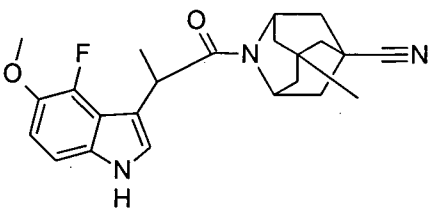


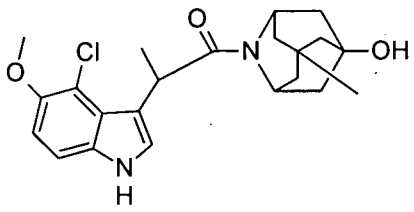
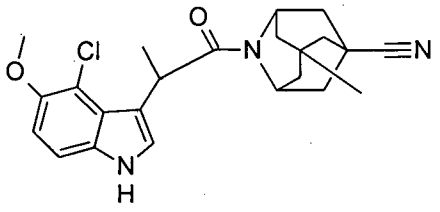
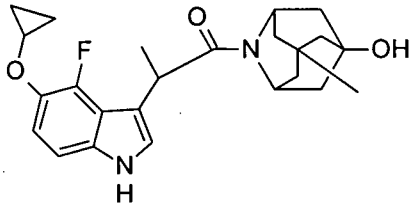
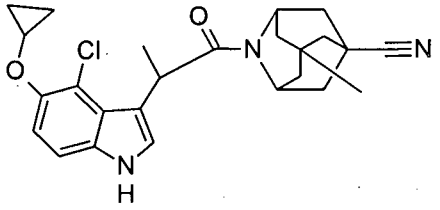
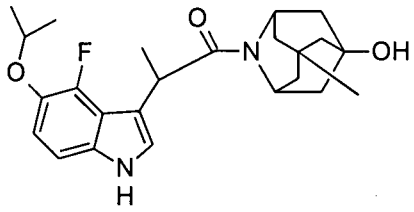
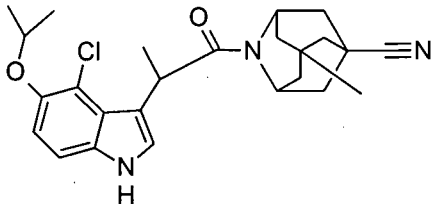
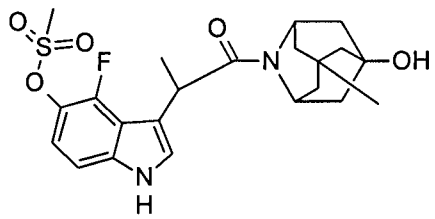
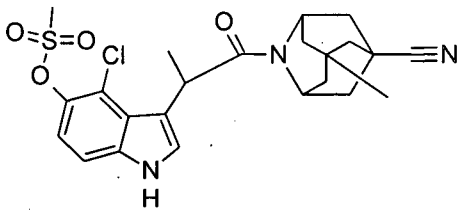
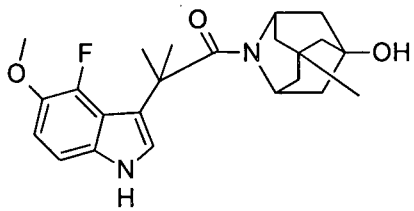
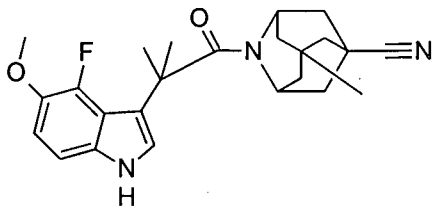
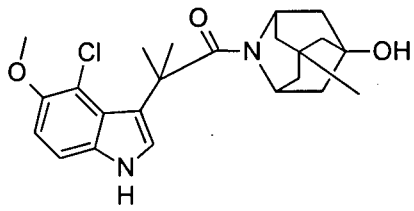
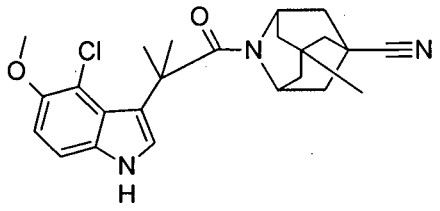
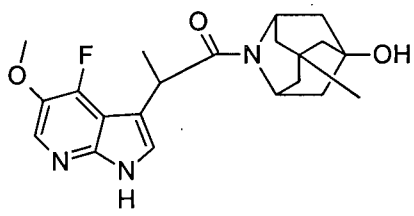
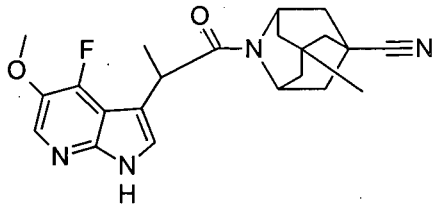


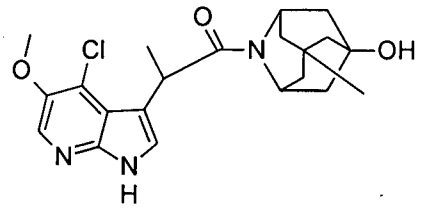
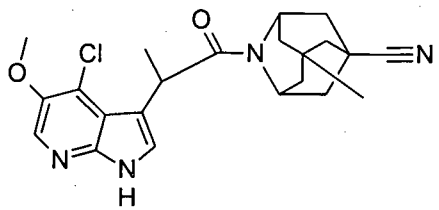
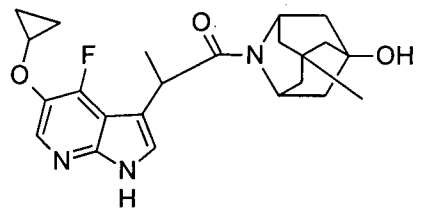
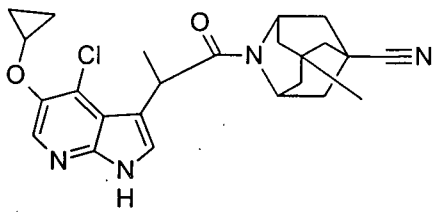
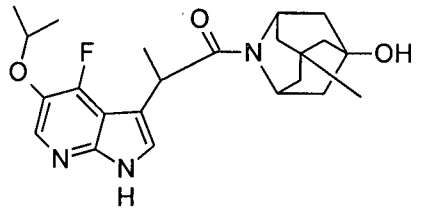
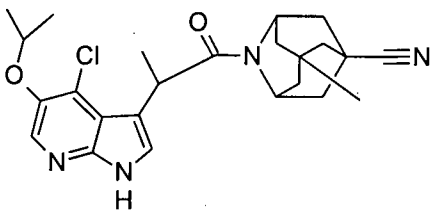
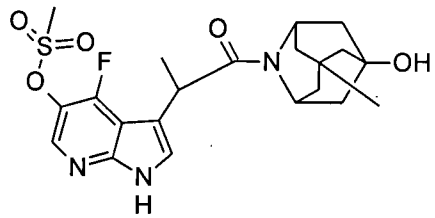
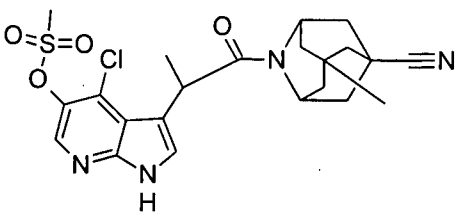
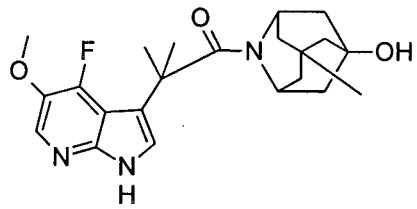
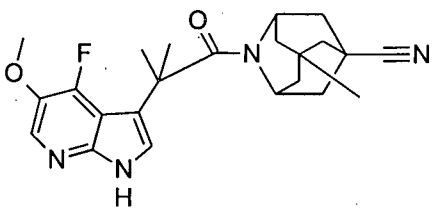
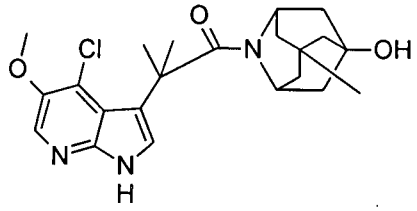
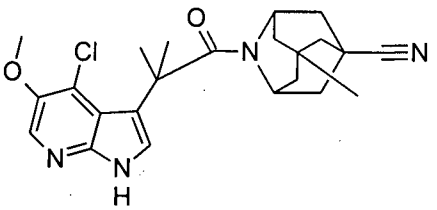
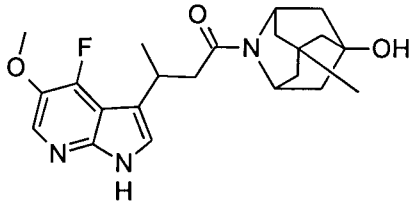
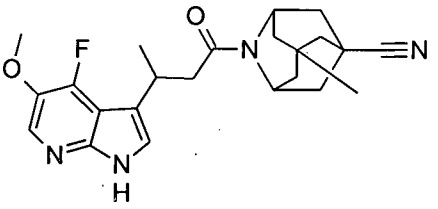


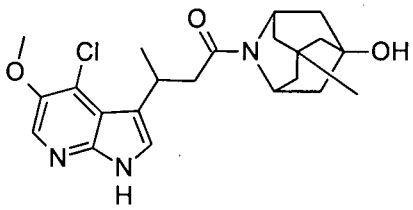
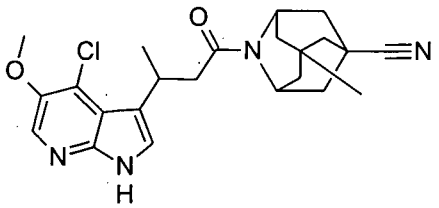
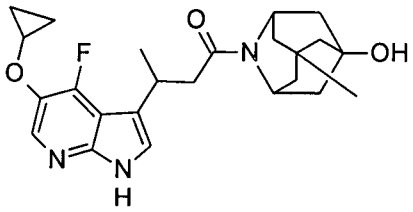
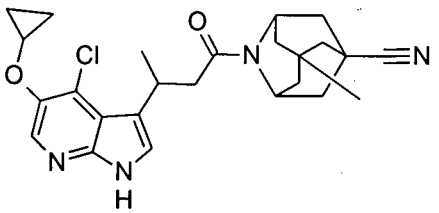
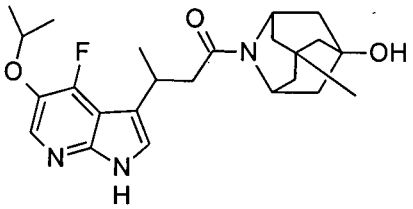
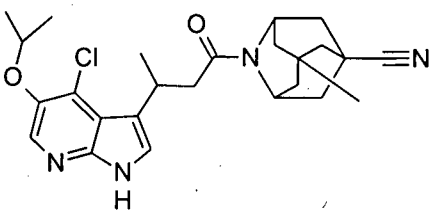
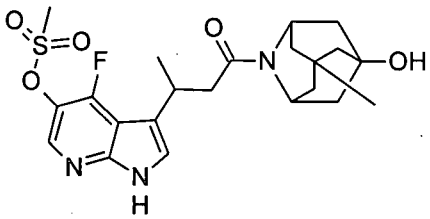
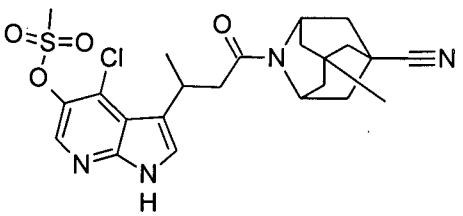
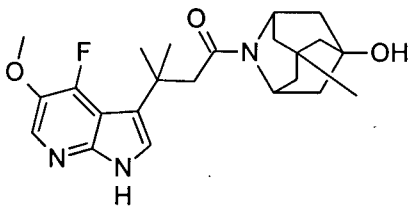
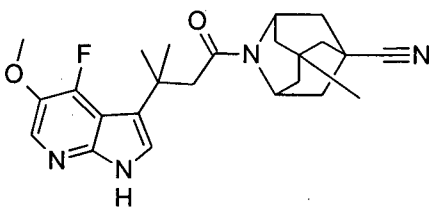
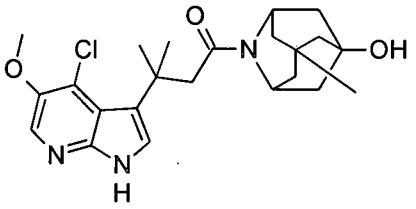
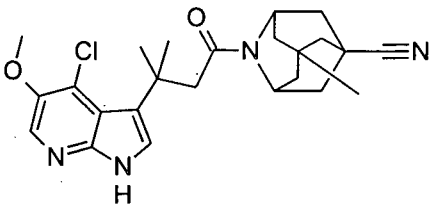
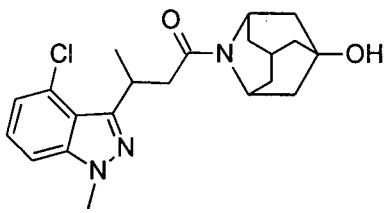
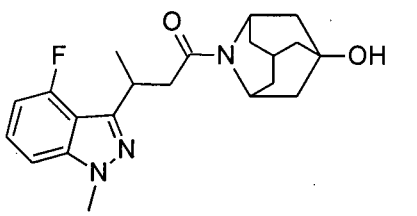


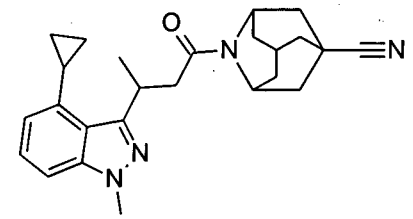
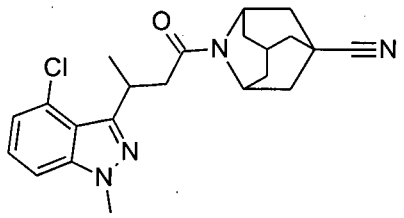
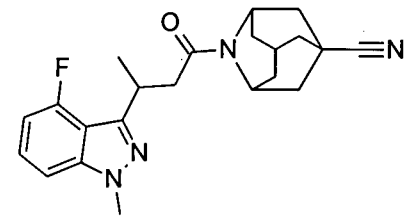
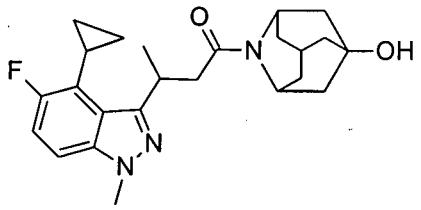
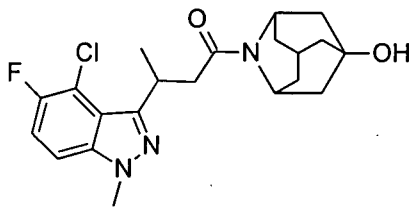
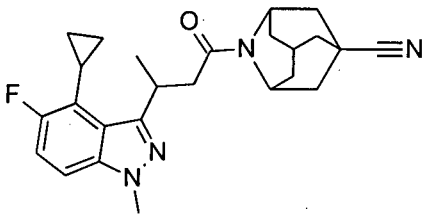
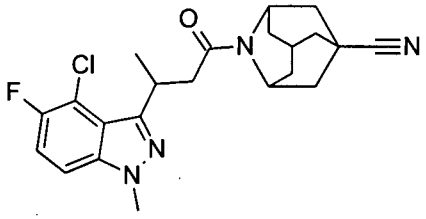
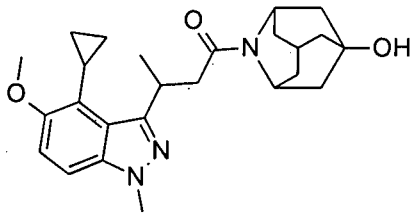
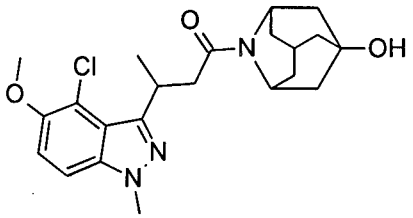
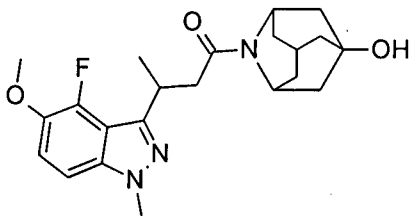
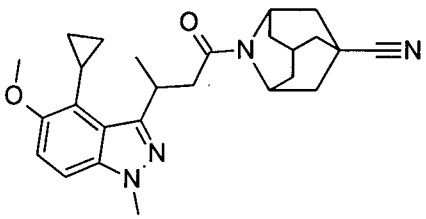
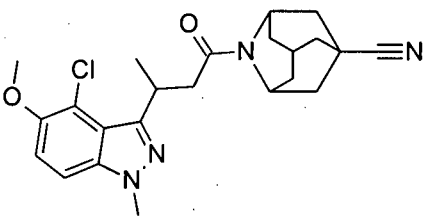
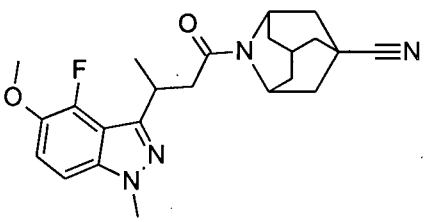















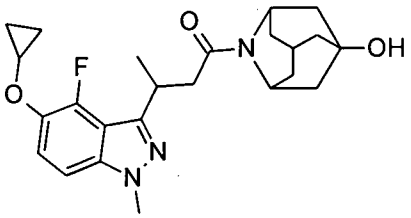
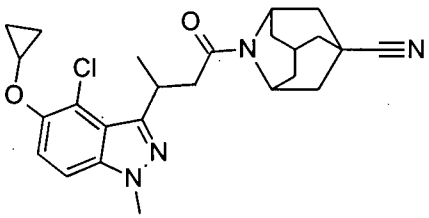
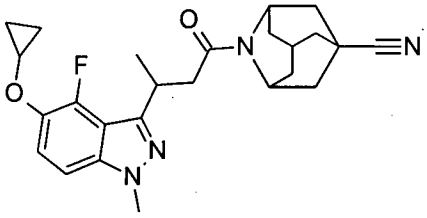
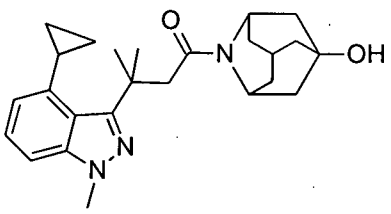
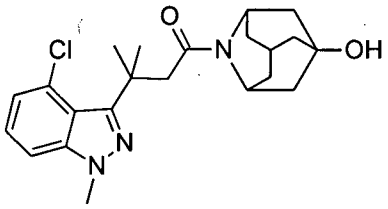
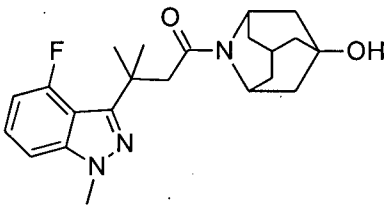
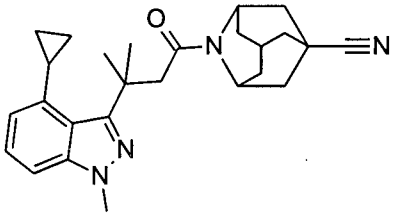
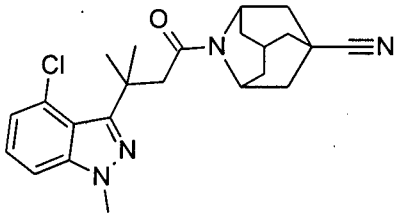
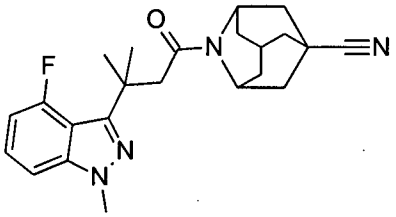
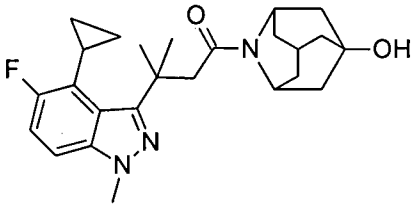
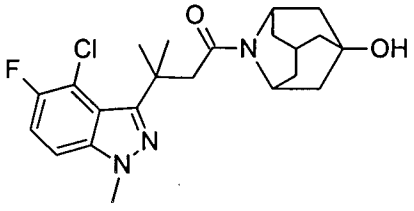
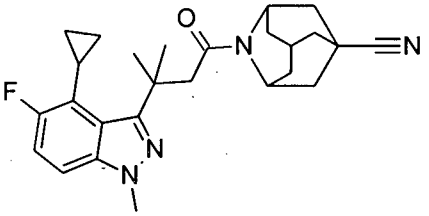
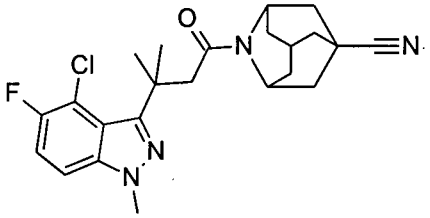
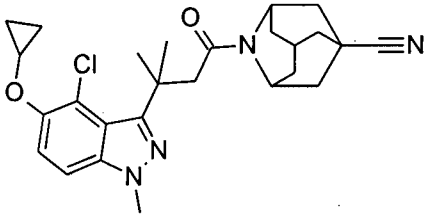















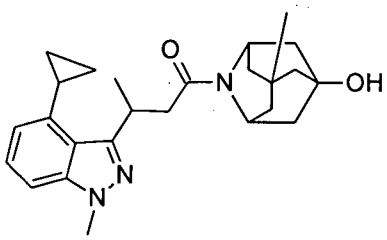















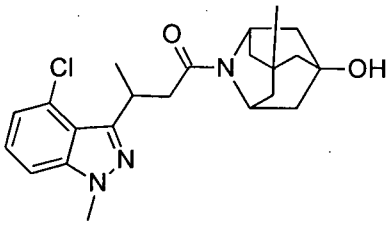















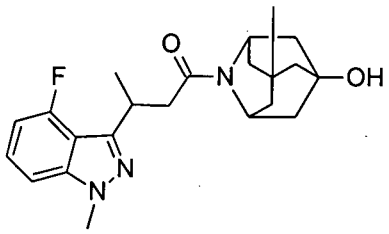















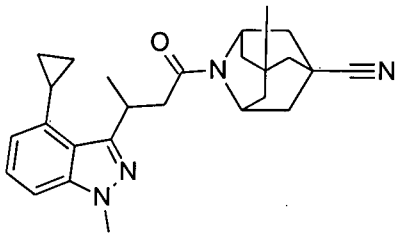














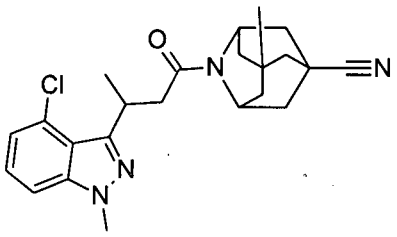















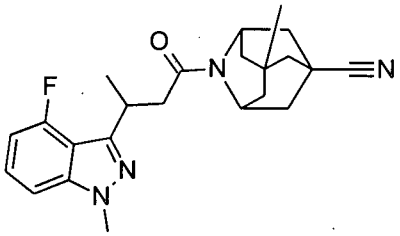


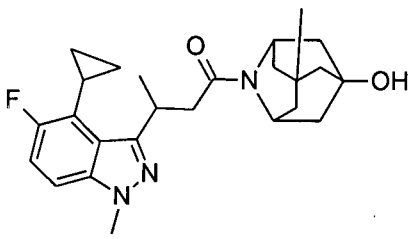


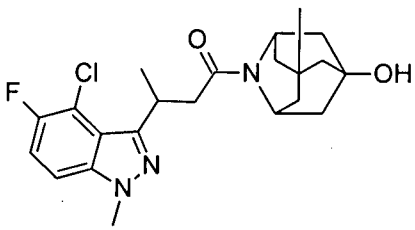


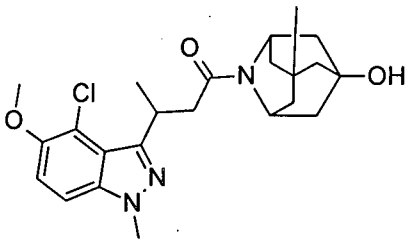


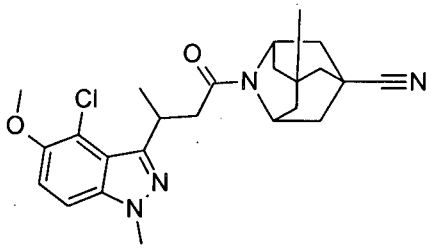


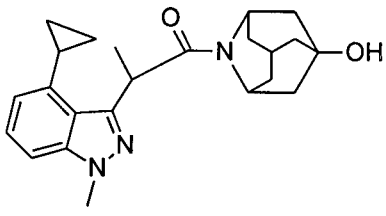


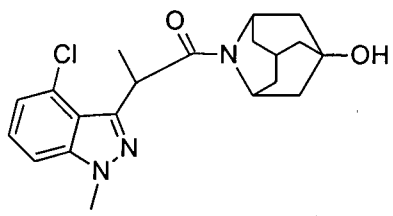


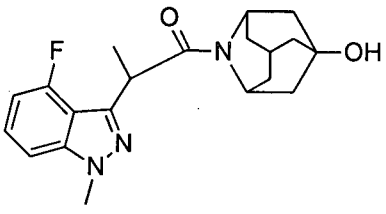


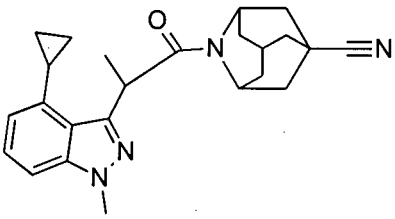




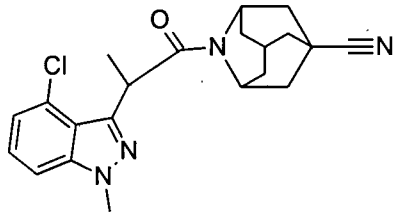
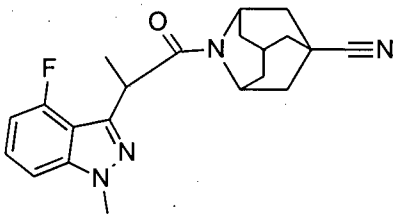
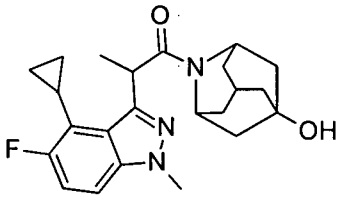
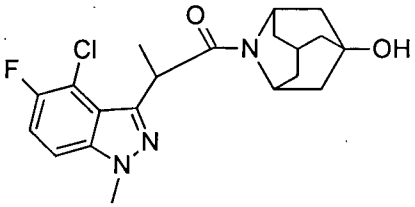
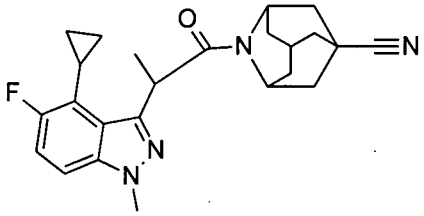
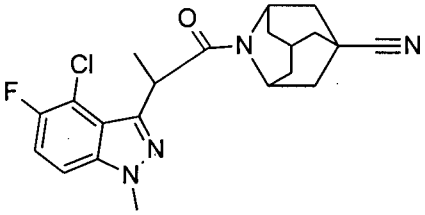
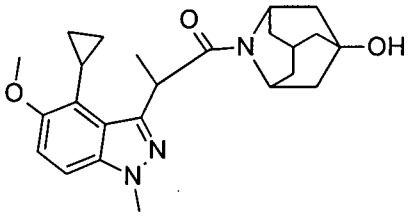
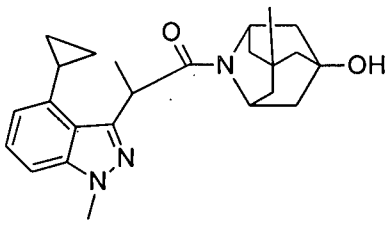
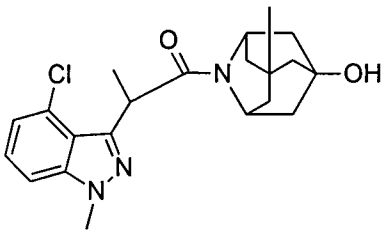
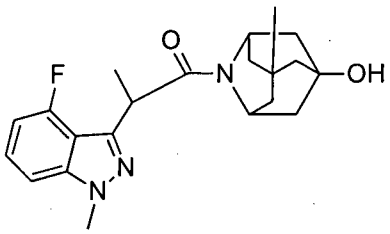
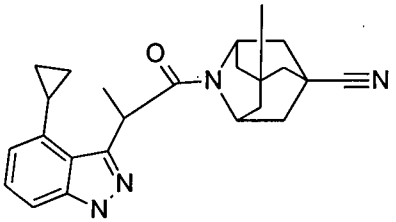
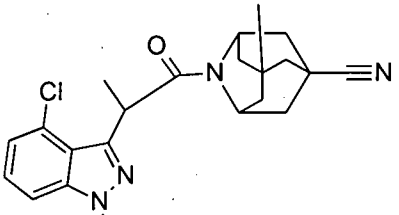
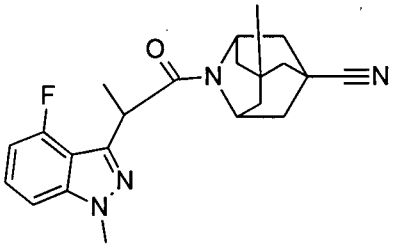
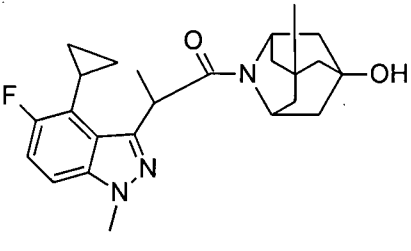


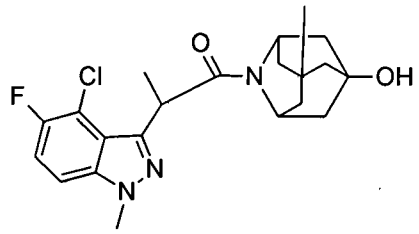
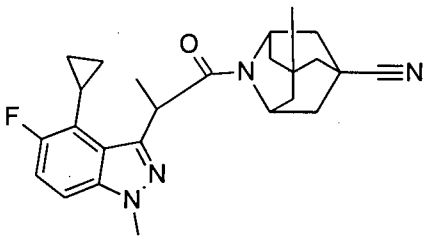
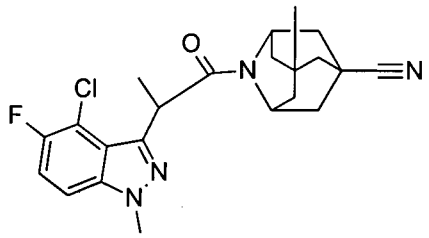
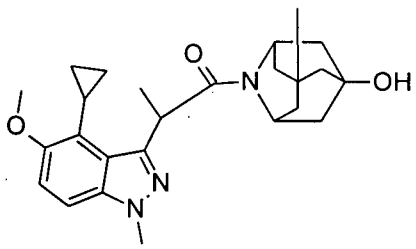
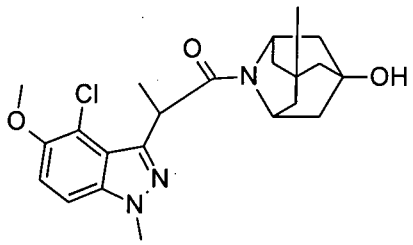
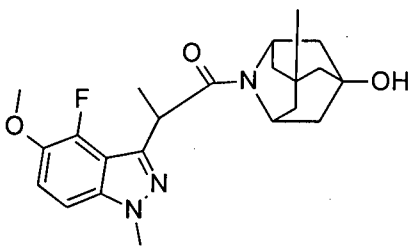
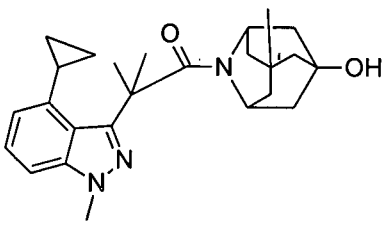
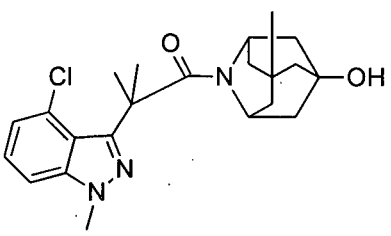
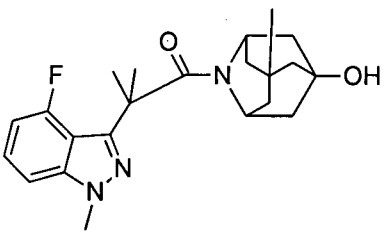
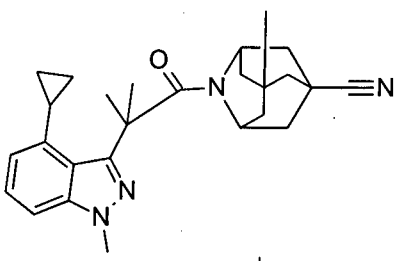
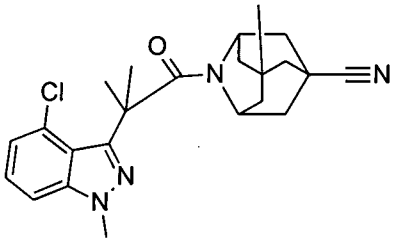
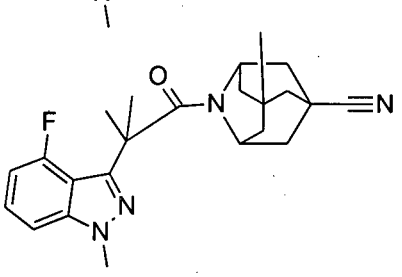
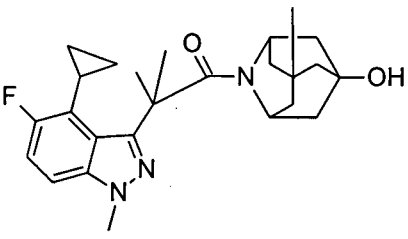
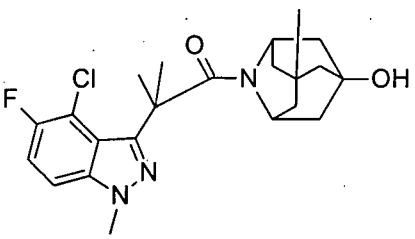


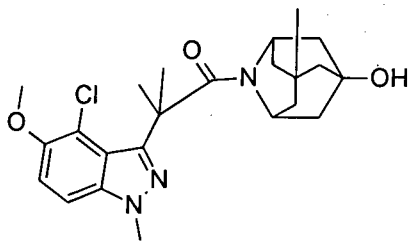
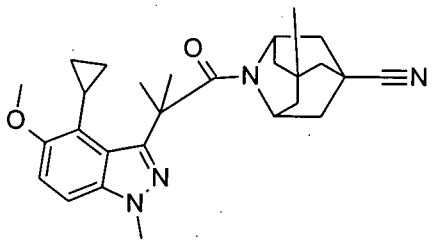
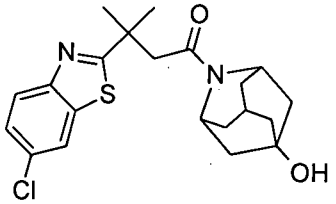
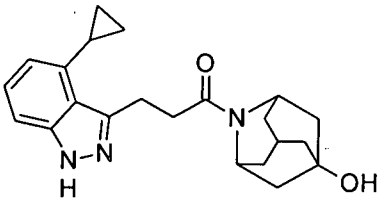
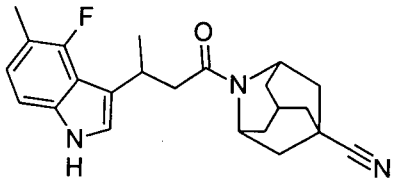
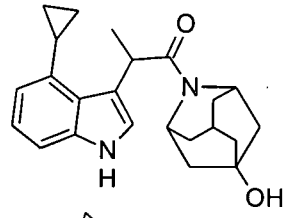
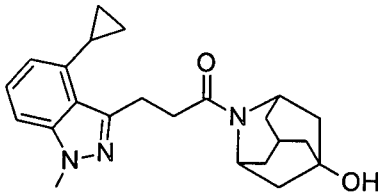
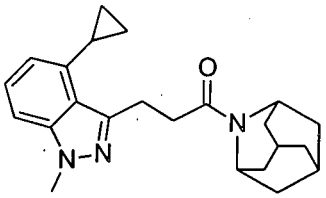
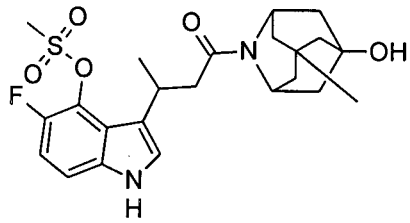
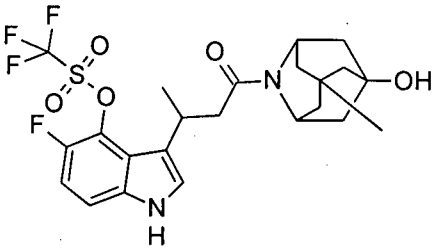
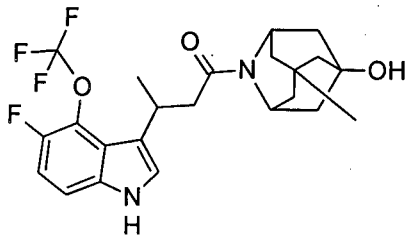
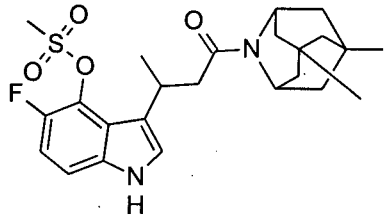
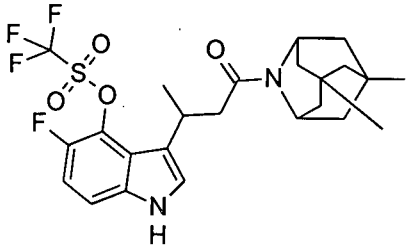
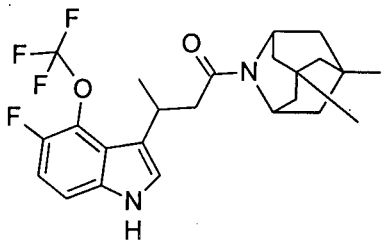


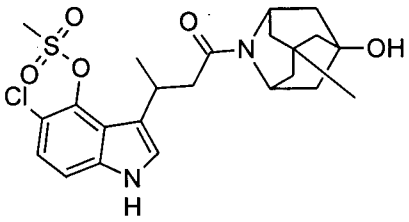
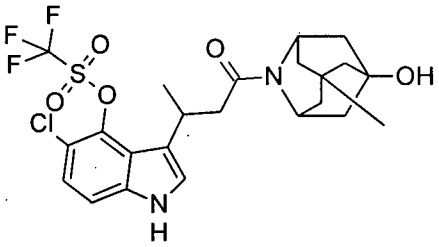
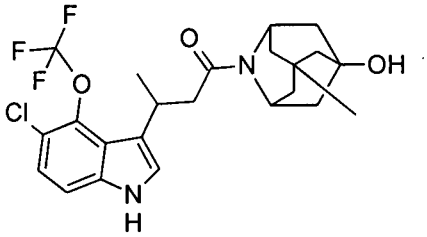
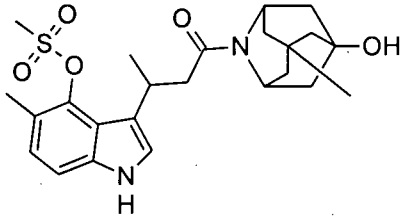
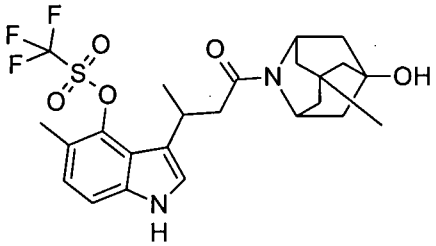
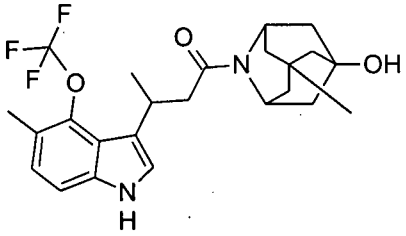
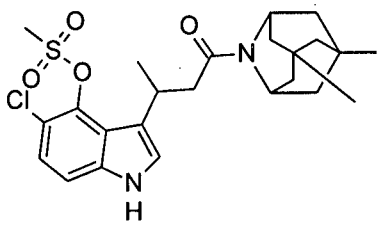
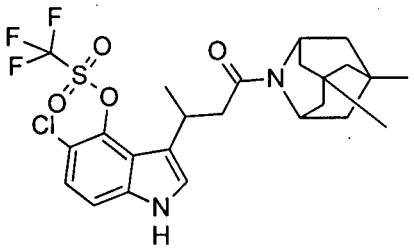
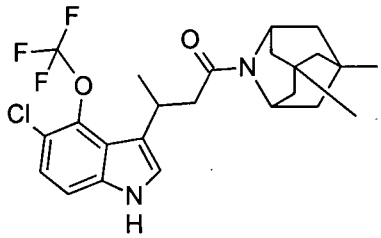
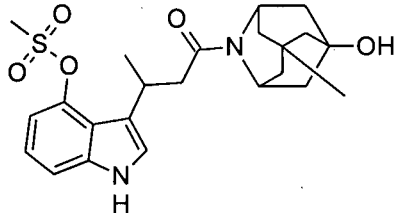
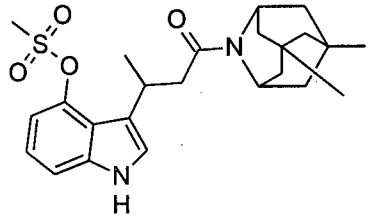
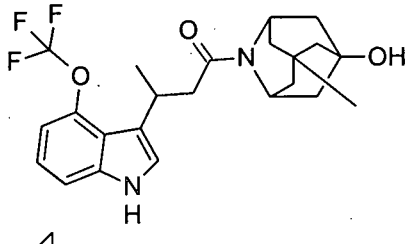
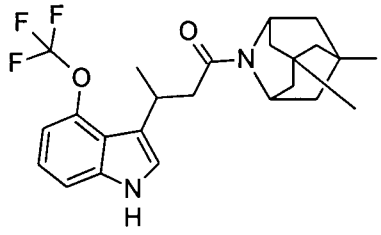
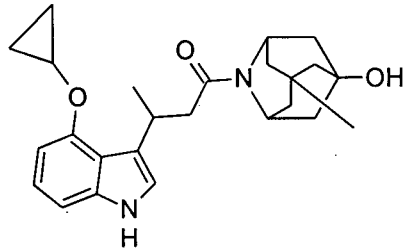


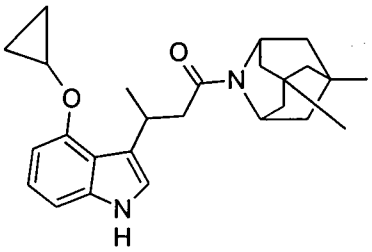


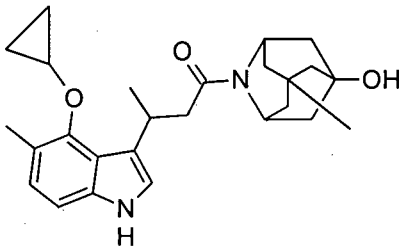















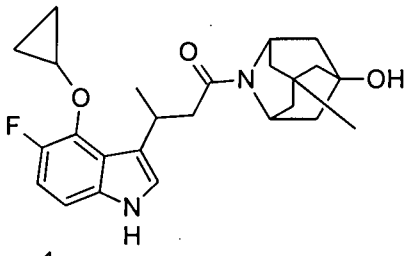















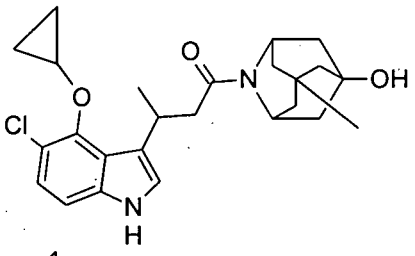















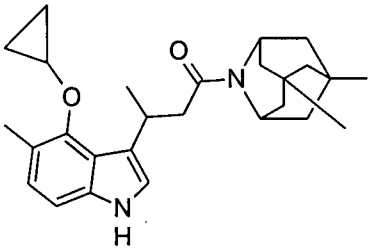















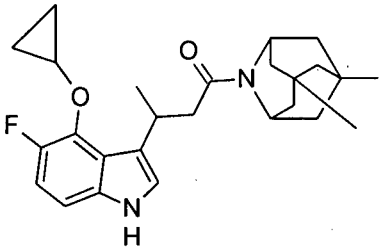


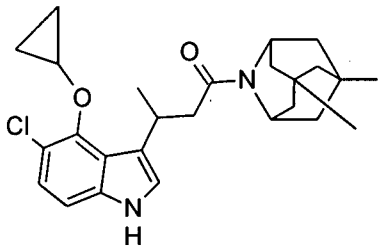


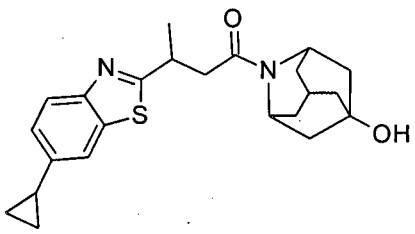


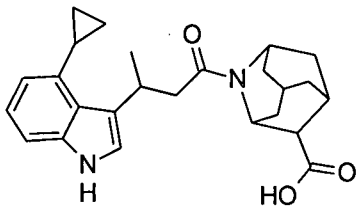


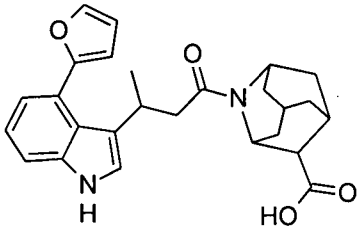


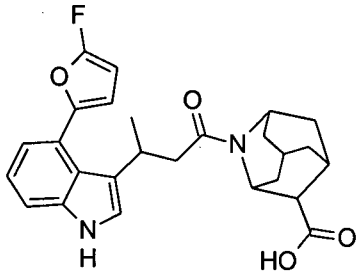


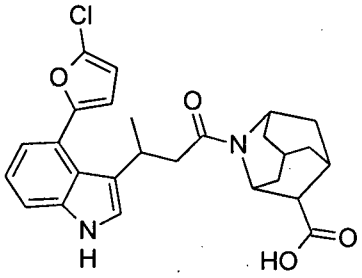


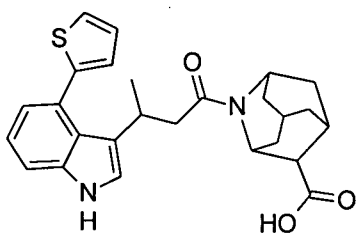
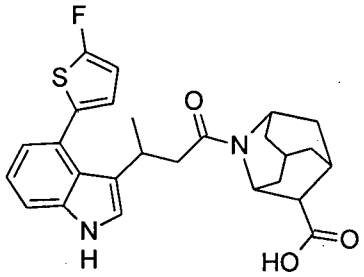
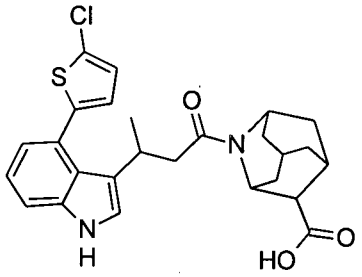
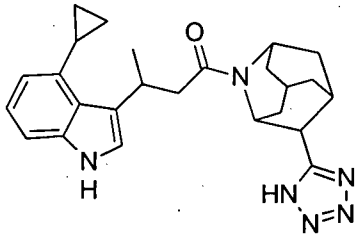
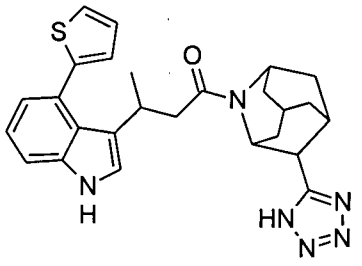
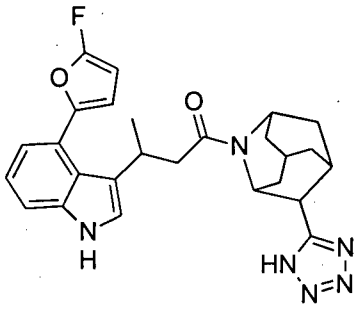
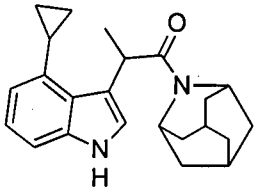










or pharmaceutically acceptable salt, isomer or prodrug thereof.

17. A pharmaceutical composition including a compound according to any one of claims 1 to 16 and a pharmaceutically acceptable diluent, excipient or carrier.

18. A method of prevention or treatment of a condition in a mammal, the method comprising administering an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 16.

19. A method according to claim 18 wherein the condition can be prevented or treated by inhibition of 11β-HSD1.

20. A method according to claim 19 wherein the condition is selected from the group consisting of Metabolic syndrome, type 2 diabetes, diabetes as a consequence of obesity,

insulin resistance, hyperglycemia, prandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, Inappropriately low insulin secretion, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG), increased hepatic glucose production, pediatric diabetes, dyslipidemia, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, decreased HDL cholesterol, impaired LDL/HDL ratio, other disorders of lipid metabolism, obesity, visceral obesity, hypertension, diabetic late complications, micro-/macroalbuminuria, nephropathy, retinopathy, neuropathy, diabetic ulcers, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, atherosclerosis, coronary artery disease, cardiac hypertrophy, myocardial ischemia, heart insufficiency, congestional heart failure, stroke, myocardial infarction, arrhythmia, decreased blood flow, myopathy, loss of muscle tissue, muscle wasting, muscle catabolism and osteoporosis.

21. A method according to claim 19 wherein the condition is selected from the group consisting of metabolic syndrome, diabetes, diabetic late complications, hyperglycemia, low glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, obesity, abdominal obesity, glaucoma, hypertension, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, atherosclerosis and its sequelae, myopathy, muscle wasting, osteoporosis, glaucoma and dysregulation of intraocular pressure, disorders of lipid metabolism, polycystic ovaries syndrome, retinopathy, nephropathy, neuropathy, osteoporosis, osteoarthritis, dementia, depression, neurodegenerative disease, psychiatric disorders, Cushing's Disease, Cushing's syndrome, viral diseases, and inflammatory diseases.

22. A method according to claim 21 wherein the condition is diabetes.

23. A method according to claim 21 wherein the condition is type II diabetes.

24. The method of claim 24, wherein the compound is administered in combination with an adjuvant.

25. The method of claim 24, wherein the adjuvant is selected from the group consisting of dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitors; (b) insulin sensitizing agents; (c) insulin and insulin mimetics; (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues; (e) alpha-glucosidase inhibitors; (f) GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; and combinations thereof.

26. The method of claim 25, wherein the insulin sensitizing agents are selected from the group consisting of (i) PPAR-gamma-agonists, (ii) PPAR-alpha-agonists, (iii) PPAR-alpha/gamma-dual agonists, (iv) biguanides, and combinations thereof.

27. Use of a compound according to claim 1 in the preparation of a medicament.

28. A use according to claim 27 wherein the medicament is for treatment of a condition that can be prevented or treated by inhibition of 11β-HSD1.

29. A use according to claim 28 wherein the condition is selected from the group consisting of Metabolic syndrome, type 2 diabetes, diabetes as a consequence of obesity, insulin resistance, hyperglycemia, prandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, Inappropriately low insulin secretion, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG), increased hepatic glucose production, pediatric diabetes, dyslipidemia, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, decreased HDL cholesterol, impaired LDL/HDL ratio, other disorders of lipid metabolism, obesity, visceral obesity, hypertension, diabetic late complications, micro-/macroalbuminuria, nephropathy, retinopathy, neuropathy, diabetic ulcers, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, atherosclerosis, coronary artery disease, cardiac hypertrophy, myocardial ischemia, heart insufficiency, congestional heart failure, stroke, myocardial infarction, arrhythmia, decreased blood flow, myopathy, loss of muscle tissue, muscle wasting, muscle catabolism and osteoporosis.

30. A use according to claim 28 wherein the condition is selected from the group consisting of metabolic syndrome, diabetes, diabetic late complications, hyperglycemia, low glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, obesity, abdominal obesity, glaucoma, hypertension, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, atherosclerosis and its sequelae, myopathy, muscle wasting, osteoporosis, glaucoma and dysregulation of intraocular pressure, disorders of lipid metabolism, polycystic ovaries syndrome, retinopathy, nephropathy, neuropathy, osteoporosis, osteoarthritis, dementia, depression, neurodegenerative disease, psychiatric disorders, Cushing's Disease, Cushing's syndrome, viral diseases, and inflammatory diseases.

31. A use according to claim 28 wherein the condition is diabetes.

32. A use according to claim 28 wherein the condition is type II diabetes.

33. A use according to claim 27 or 28, wherein the medicament contains an adjuvant.

34. A use according to claim 33, wherein the adjuvant is selected from the group consisting of dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) inhibitors; (b) insulin sensitizing agents; (c) insulin and insulin mimetics; (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues; (e) alpha.-glucosidase inhibitors; (f) GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; and combinations thereof.

35. A use according to claim 34 wherein the insulin sensitizing agents are selected from the group consisting of (i) PPAR-gamma-agonists, (ii) PPAR-alpha-agonists, (iii) PPAR-alpha/gamma-dual agonists, (iv) biguanides, and combinations thereof.

36. A compound according to claim 1 substantially as hereinbefore described with reference to any of the examples.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2012/000842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/08 A61K31/439 A61K31/404 A61K31/416 A61K31/4184
A61K31/428 A61K31/437 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10
ADD.
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)
C07D A61K A61P

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 125 922 A1 (WELFIDE CORP [JP]) 22 August 2001 (2001-08-22) page 46; compound 92 page 48; compound 117	1-36
A	WO 2011/030349 A1 (SUVEN LIFE SCIENCES LTD [IN]; NIROGI RAMAKRISHNA [IN]; MOHAMMED ABDUL) 17 March 2011 (2011-03-17) page 58; claim 1	1-36
A	WO 2010/123115 A1 (NISSAN CHEM IND LTD) 28 October 2010 (2010-10-28) page 30; claim 2	1-36
A	WO 2010/046445 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; ECKHARDT MATTHIAS [DE]; HAMILTON BRADFO) 29 April 2010 (2010-04-29) page 84; claim 1	1-36

-/--

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

[X] See patent family 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 application or patent 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
24 May 2013	18/06/2013

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2012/000842

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/138386 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PETERS STEFAN [DE]; ECKHARDT MATTHIAS [] 19 November 2009 (2009-11-19) page 209; claim 1	1-36
A	WO 2009/114173 A1 (EXELIXIS INC [US]; MARTIN RICHARD [US]; FLATT BRENTON T [US]; DALGARD) 17 September 2009 (2009-09-17) page 271; claim 1	1-36
A	WO 2009/106817 A2 (STERIX LTD [GB]; VICKER NIGEL [GB]; SU XIANGDONG [GB]; PRADAUX-CAGGIAN) 3 September 2009 (2009-09-03) page 128; claim 1 page 144; claim 44	1-36
A	WO 2008/134221 A1 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; NOVO NORDISK AS [DK]; EBDRUP SOREN [DK]; AN) 6 November 2008 (2008-11-06) page 64; claim 1 page 92; claim 14	1-36
A	US 2006/149070 A1 (ROHDE JEFFREY J [US] ET AL) 6 July 2006 (2006-07-06) page 50; claim 1	1-36

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IN2012/000842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1125922 A1	22-08-2001	AU 6367399 A	22-05-2000
		CA 2348879 A1	11-05-2000
		CN 1332726 A	23-01-2002
		EP 1125922 A1	22-08-2001
		US 6468998 B1	22-10-2002
		WO 0026186 A1	11-05-2000
WO 2011030349 A1	17-03-2011	AU 2009352490 A1	19-04-2012
		CA 2771885 A1	17-03-2011
		CN 102639526 A	15-08-2012
		EA 201270421 A1	28-09-2012
		EP 2507225 A1	10-10-2012
		JP 2013504561 A	07-02-2013
		KR 20120081986 A	20-07-2012
		SG 178557 A1	29-03-2012
		US 2012277216 A1	01-11-2012
		WO 2011030349 A1	17-03-2011
WO 2010123115 A1	28-10-2010	CN 102405221 A	04-04-2012
		EP 2423212 A1	29-02-2012
		US 2012053348 A1	01-03-2012
		WO 2010123115 A1	28-10-2010
WO 2010046445 A2	29-04-2010	AR 073920 A1	09-12-2010
		CA 2738453 A1	29-04-2010
		EP 2350068 A2	03-08-2011
		JP 2012506405 A	15-03-2012
		TW 201022266 A	16-06-2010
		US 2011275595 A1	10-11-2011
		WO 2010046445 A2	29-04-2010
WO 2009138386 A2	19-11-2009	AR 071719 A1	07-07-2010
		CA 2724214 A1	19-11-2009
		EP 2288596 A2	02-03-2011
		JP 2011520832 A	21-07-2011
		TW 200950780 A	16-12-2009
		US 2011269791 A1	03-11-2011
		WO 2009138386 A2	19-11-2009
WO 2009114173 A1	17-09-2009	AU 2009223693 A1	17-09-2009
		CA 2718038 A1	17-09-2009
		EP 2280966 A1	09-02-2011
		JP 2011514357 A	06-05-2011
		US 2009247515 A1	01-10-2009
		WO 2009114173 A1	17-09-2009
WO 2009106817 A2	03-09-2009	CA 2715113 A1	03-09-2009
		CN 101970414 A	09-02-2011
		EP 2257528 A2	08-12-2010
		JP 2011513214 A	28-04-2011
		RU 2010139577 A	10-04-2012
		US 2011112151 A1	12-05-2011
		WO 2009106817 A2	03-09-2009
WO 2008134221 A1	06-11-2008	AR 066293 A1	12-08-2009
		CA 2685036 A1	06-11-2008
		CN 101711106 A	19-05-2010
		EP 2150109 A1	10-02-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IN2012/000842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ES 2393230 T3	19-12-2012
		JP 2010526777 A	05-08-2010
		TW 200906771 A	16-02-2009
		US 2010087543 A1	08-04-2010
		WO 2008134221 A1	06-11-2008
US 2006149070 A1	06-07-2006	AU 2006203918 A1	13-07-2006
		BR PI0606228 A2	09-06-2009
		CA 2594116 A1	13-07-2006
		CN 102816081 A	12-12-2012
		EP 1846362 A2	24-10-2007
		JP 5133702 B2	30-01-2013
		JP 2008526874 A	24-07-2008
		KR 20070094954 A	27-09-2007
		NZ 555971 A	28-01-2011
		US RE41135 E1	16-02-2010
		US 2006149070 A1	06-07-2006
		US 2007179186 A1	02-08-2007
		WO 2006074330 A2	13-07-2006