



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 686**

51 Int. Cl.:
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08795603 .3**
96 Fecha de presentación : **26.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2195314**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2010**

54 Título: **Compuestos de alquil-8-azabicyclo[3.2.1]octano disustituidos como antagonistas del receptor opioide mu.**

30 Prioridad: **27.08.2007 US 966281 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

73 Titular/es: **THERAVANCE, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Saito, Daisuke, Roland;**
Long, Daniel, D. y
Jacobsen, John, R.

74 Agente: **Blanco Jiménez, Araceli**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de alquil-8-azabicyclo[3.2.1]octano disustituidos como antagonistas del receptor opioide mu.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se dirige a compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano que sirven como antagonistas del receptor opioide mu. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, el uso de tales compuestos para tratar o mejorar condiciones médicas mediadas por la actividad del receptor opioide mu y procedimientos y productos e intermediarios que sirven para preparar tales compuestos.

Estado de la técnica

Por regla general ahora se sabe que los opioides endógenos juegan un papel complejo en la fisiología gastrointestinal. Los receptores opioides se expresan por todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en regiones periféricas incluido el tracto gastrointestinal (GI).

Los compuestos que funcionan como agonistas en los receptores opioides, de los que la morfina es un ejemplo prototípico, son los pilares de la terapia analgésica para el tratamiento del dolor de moderado a severo. Desgraciadamente, el uso de analgésicos opioides suele estar asociado a efectos adversos en el tracto GI, llamados colectivamente disfunción intestinal inducida por opioides (DIO). La DIO incluye síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico reducido, dolor y malestar abdominal, hinchazón, náuseas y reflujo gastroesofágico. Los receptores opioides tanto centrales como periféricos están implicados probablemente en el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal después del uso de opioides. Sin embargo, las evidencias sugieren que los receptores opioides periféricos en el tracto GI son los principales responsables de los efectos adversos de los opioides en la función GI.

Como los efectos secundarios de los opioides están mediados predominantemente por los receptores periféricos, mientras que la analgesia es de origen central, un antagonista periféricamente selectivo puede bloquear potencialmente los efectos secundarios indeseables relacionados con el GI sin interferir en los efectos centrales beneficiosos de la analgesia o precipitar los síntomas de abstinencia del sistema nervioso central.

De los tres subtipos principales de receptores opioides, denominados mu, delta y kappa, se piensa que los analgésicos opioides mayormente utilizados clínicamente actúan a través de la activación del receptor opioide mu para ejercer la analgesia y alterar la motilidad GI. Por lo tanto, se espera que los antagonistas opioides mu periféricamente selectivos sean útiles para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides. Los agentes preferidos demostrarán una unión significativa a los receptores opioides mu *in vitro* y serán activos *in vivo* en modelos GI animales.

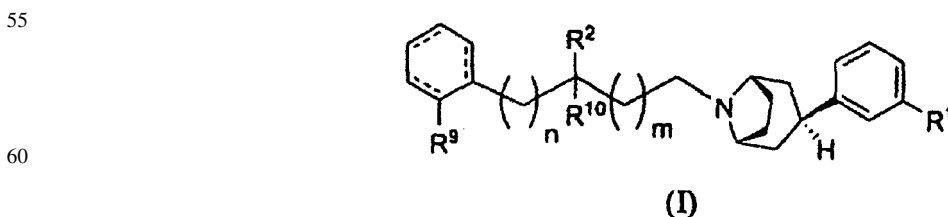
El fleo postoperatorio (POI) es un trastorno de motilidad reducida del tracto GI que se produce después de una cirugía abdominal o de otro tipo. Los síntomas del IPO son similares a los de la DIO. Además, como los pacientes quirúrgicos suelen ser tratados durante y después de la cirugía con analgésicos opioides, la duración del IPO puede estar compuesta por la motilidad GI reducida asociada al uso de opioides. Por lo tanto se espera que los antagonistas opioides mu que sirven para tratar la DIO resulten beneficiosos en el tratamiento del POI.

WO 2005/090350 y WO 2004/112704 describen ambas nuevos compuestos de 4-aril-piperidina que tienen actividad como antagonistas opioides.

Sumario de la invención

La invención provee nuevos compuestos que poseen actividad antagonistas de los receptores opioides.

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



donde:

65 R¹ es -OR^a o -C(O)NR^bR^c;

ES 2 364 686 T3

R^2 es seleccionado de $-NR^aC(O)R^3$, $-NR^aC(O)NHR^5$, $-NR^aS(O)_2R^7$, y $-C(O)NR^fR^8$;

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^4 , cicloalquilo C_{5-6} , y fenilo opcionalmente sustituido con $-S(O)_2NR^bR^c$;

R^4 es seleccionado de $-OR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-S(O)_2R^e$, fenilo y C_{5-6} cicloalquilo;

R^5 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cicloalquilo C_{5-6} , y fenilo opcionalmente sustituido con halo o $-S(O)_2R^6$;

R^6 es alquilo C_{1-6} o fenilo;

R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2R^e$ o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^4 , indolilo e imidazolilo o fenilo opcionalmente sustituido con $S(O)_2NR^bR^c$;

R^a , R^b , R^c , R^d y R^f son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^e es alquilo C_{1-3} ;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno, o R^9 y R^{10} tomados juntos forman $-CH_2-$, siempre que cuando R^2 sea $-C(O)NR^fR^8$, o cuando n sea 0, R^9 y R^{10} sean cada uno hidrógeno; y

las líneas de puntos representan uniones opcionales;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención encuentra utilidad en un método para tratar una enfermedad o condición mejorada mediante el tratamiento con un antagonista de receptores opioides mu, p. ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal tal como la disfunción intestinal inducida por opioides y el íleo postoperatorio, el método comprendiendo administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una composición farmacéutica de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas biológicos o muestras, o para el estudio de la actividad de otros compuestos químicos. En consecuencia, la invención encuentra utilidad en un método para usar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación para el estudio de un sistema biológico o muestra o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptores opioides mu, el método comprendiendo poner en contacto un sistema biológico o muestra con un compuesto de la invención y la determinación de los efectos causados por el compuesto en el sistema biológico o muestra.

En otros aspectos separados y distintos, la invención también proporciona los procedimientos sintéticos e intermedios descritos en la presente memoria que sirven para preparar los compuestos de la invención.

La invención también proporciona un compuesto de la invención tal como se describe en la presente memoria para su uso en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de una fórmula o medicamento para tratar una enfermedad o condición mejorada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu, p. ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona antagonistas del receptor opioide mu 8-azabicyclo[3.2.1]octano de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los sustitutos y valores siguientes están destinados a proporcionar ejemplos representativos de los diversos aspectos de esta invención. Estos valores representativos pretenden definir mejor los aspectos y no pretenden excluir otros valores o limitar el alcance de la invención.

En un aspecto específico de la invención, R^1 es OR^a o $-C(O)NR^bR^c$.

En otro aspecto específico, R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$.

ES 2 364 686 T3

En otro aspecto específico más, R^1 es $-C(O)NH_2$.

En un aspecto específico R^2 es seleccionado de $-NR^aC(O)R^3$, $-NR^aC(O)NHR^5$, $-NR^aS(O)_2R^7$, y $-C(O)NR^fR^8$.

5 En otro aspecto específico R^2 es $NR^aC(O)R^3$ donde R^a es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^4 , cicloalquilo C_{5-6} , y fenilo opcionalmente sustituido con $S(O)_2NR^bR^c$;

10 En otro aspecto específico R^2 es $-NR^aC(O)R^3$ donde R^a es hidrógeno o metilo; y R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, y ciclohexilo, ciclohexilo y fenilo opcionalmente sustituido con $-S(O)_2NH_2$.

En otro aspecto específico más, R^2 es $-NHC(O)CH_2OH$ o $-N(CH_3)C(O)CH_2OH$.

15 En un aspecto específico R^2 es $-NR^aC(O)NHR^5$ donde R^5 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cicloalquilo C_{5-6} y fenilo opcionalmente sustituido con halo o $-S(O)_2R^6$;

En otro aspecto específico R^2 es $-NR^aC(O)NHR^5$ donde R^a es hidrógeno o metilo; y R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de ciclohexilo, fenilo y 4-fluorofenilo, o $-S(O)_2$ -fenilo.

20 En otro aspecto específico más, R^2 es $-NHC(O)NHCH_2$ -ciclohexilo.

En un aspecto específico R^2 es $-NR^aS(O)_2R^7$ donde R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2R^e$ o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} .

25 En otro aspecto específico R^2 es $-NR^aS(O)_2R^7$ donde R^a es hidrógeno o metilo y R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2CH_3$, o fenilo opcionalmente sustituido con metilo.

En otro aspecto específico más, R^2 es $-NHS(O)CH_2CH_3$ o $-NHS(O)_2CH_2S(O)_2CH_3$.

30 En un aspecto específico R^2 es $-C(O)NR^fR^8$ donde R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de R^4 , indolilo e imidazolilo, o fenilo sustituido con $-S(O)_2NR^bR^c$.

35 En otro aspecto específico R^2 es $-C(O)NR^fR^8$ donde R^f es hidrógeno o metilo, y R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, indolilo e imidazolilo, o 4- $S(O)_2NH_2$ -fenilo.

En otro aspecto específico más, R^2 es $-C(O)NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

40 En un aspecto específico, R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno.

En otro aspecto específico, R^9 y R^{10} tomados juntos forman $-CH_2-$ y n es 1.

En un aspecto específico, R^a , R^b , R^c , R^d y R^f son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

45 En otro aspecto específico, R^a , R^b , R^c , R^d y R^f son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En otro aspecto específico, R^a , R^b , R^c , R^d y R^f son cada uno independientemente hidrógeno.

En un aspecto específico, R^e es alquilo C_{1-3} .

50 En otro aspecto específico, R^e es metilo.

En un aspecto específico, m es 0, 1 ó 2.

55 En otro aspecto específico, m es 1.

En un aspecto específico, n es 0, 1 ó 2.

En otro aspecto específico, n es 1 ó 2.

60 En unos aspectos específicos, m es 0 y n es 1; o m es 1 y n es 0.

En un aspecto específico, las uniones opcionales representadas por las líneas de puntos están presentes, es decir, la porción cíclica en la fórmula (I) que lleva el sustituyente R^9 es fenilo.

65 En otro aspecto específico, las uniones opcionales representadas por las líneas de puntos están ausentes, es decir, la porción cíclica en la fórmula (I) que lleva el sustituyente R^9 es ciclohexilo.

ES 2 364 686 T3

En un aspecto específico, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde:

R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$;

R^2 es seleccionado de $-NR^8C(O)R^3$, $-NR^8C(O)NHR^5$, $-NR^aS(O)_2R^7$, y $-C(O)NR^fR^8$;

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, y ciclohexilo, ciclohexilo y fenilo opcionalmente sustituido con $-S(O)_2NH_2$;

R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de ciclohexilo, fenilo y 4-fluorofenilo, o $-S(O)_2$ -fenilo;

R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2CH_3$ o fenilo opcionalmente sustituido con metilo;

R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, indolilo e imidazolilo o 4- $S(O)_2NH_2$ -fenilo;

R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno;

R^a es hidrógeno o metilo;

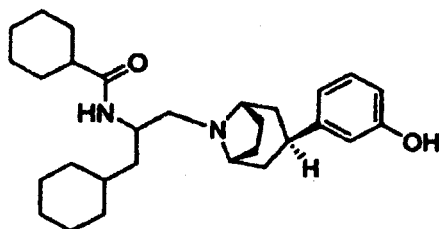
m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona los compuestos de los Ejemplos 1-139 de la presente memoria.

La nomenclatura química utilizada en la presente memoria se ilustra para el compuesto del Ejemplo 1:



que es {1-ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}amida del ácido ciclohexanocarboxílico. Alternativamente, usando los convenios IUPAC realizados con el software AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto es nombrado {1-ciclohexilmetil-2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}amida del ácido ciclohexanocarboxílico. Por consiguiente, los nombres utilizados en la presente memoria corresponden a las nomenclaturas IUPAC con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido con respecto al grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano indicado explícitamente. Todos los compuestos de la invención están en una orientación *endo*. Por comodidad, tal como se utiliza en la presente memoria, el término “8-azabicyclooctano” significa 8-azabicyclo[3.2.1]octano.

Además de la estereoquímica *endo* con respecto al grupo bicyclo, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral en el sustituyente R^2 y en el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^2 . En consecuencia, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros y mezclas enriquecidas con estereoisómero de tales isómeros, a menos que se indique otra cosa. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, incluidas tanto la orientación con respecto al grupo 8-azabicyclooctano como la quiralidad en un sustituyente R^2 , o en el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^2 , los expertos en la materia entenderán que puede haber pequeñas cantidades de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a no ser que se indique otra cosa, siempre que la presencia de tales otros isómeros no elimine ninguna utilidad de la composición como un conjunto.

Definiciones

En la descripción de los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

El término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquilo suelen contener de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (*i*-Pr), *n*-butilo (*n*-Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2-propilpentilo, y similares.

El término “cicloalquilo” significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que puede ser monocíclico o multicíclico. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a título de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo (c-hexilo), cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, y similares.

El término “compuesto” significa un compuesto que se preparó de forma sintética o se preparó de otra manera, como por metabolismo *in vivo*.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente con necesidad de tratamiento.

El término “tratamiento” como se usa en la presente memoria, significa el tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado médico de un paciente, como un mamífero (particularmente un humano) que incluye:

- (a) evitar que ocurra la enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad, trastorno o condición médica de un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;
- (c) suprimir la enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, retrasar o parar el desarrollo de la enfermedad, trastorno o condición médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición médica de un paciente.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada a partir de un ácido o base que es aceptable para la administración a un paciente, como un mamífero. Estas sales se pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Por lo general, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son preparadas a partir de ácidos.

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no exclusivamente, ácido acético, adípico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), naftaleno-1,5-disulfónico y similares.

El término “grupo protector de amino” significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un nitrógeno amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, aunque no exclusivamente, formilo, grupos acilo, por ejemplo grupos alcanilo, como acetilo y tri-fluoroacetilo, grupos alcoxicarbonilo, como *terc*-butoxicarbonilo (Boc), grupos arilmetoxicarbonilo, como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluoronilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo, grupos sililo, como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares.

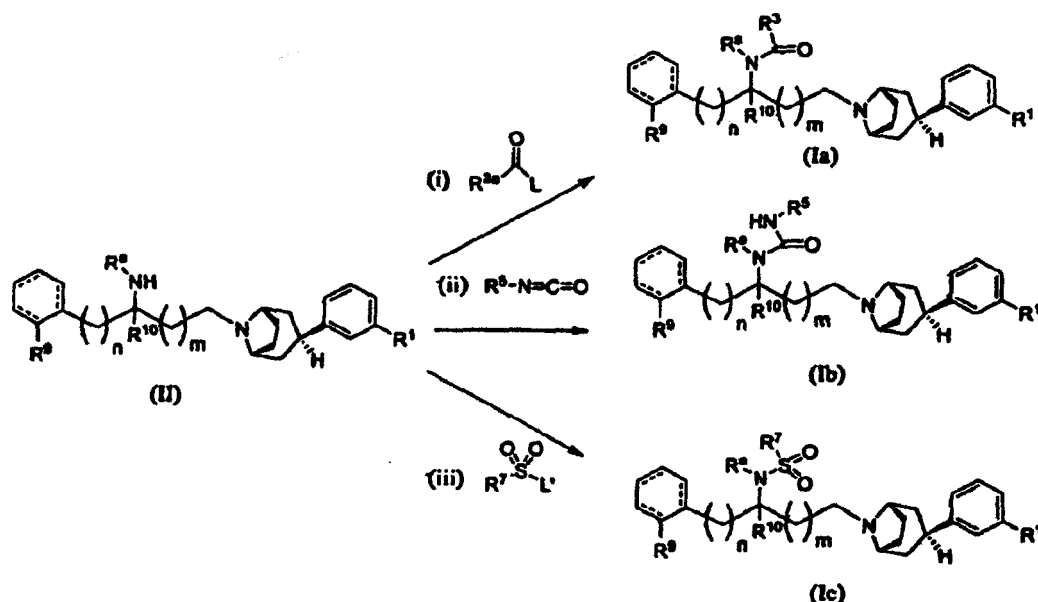
Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden ser preparados a partir de materias primas disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque en los esquemas que siguen se ilustra un aspecto particular de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que todos los aspectos de la presente invención pueden prepararse utilizando los métodos que se describen aquí o utilizando otros métodos, reactivos y materiales iniciales conocidos por dichos expertos. También se apreciará que cuando se den condiciones típicas o preferidas del proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar dependiendo de los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como resultará obvio para los expertos en la técnica, puede que se necesiten grupos protectores convencionales para evitar que algunos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo adecuado para la protección de un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

En un método de síntesis, los compuestos de la invención en los que R^2 tiene el valor $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NHR^5$, o $-NR^3S(O)_2R^7$ son preparados como se ilustra en el Esquema A1. (Los sustituyentes y las variables mostrados en los esquemas siguientes tienen las definiciones indicadas anteriormente a menos que se indique lo contrario).

Esquema A1



En la reacción (i), del Esquema A1, R^{3a} representa R^3 o una forma protegida de R^3 y L representa un grupo saliente, como el cloro, o $R^{3a}C(O)-L$ representa un ácido carboxílico o una sal de carboxilato. Por ejemplo, para preparar un compuesto en el que R^3 es $-CH_2OH$ un reactivo útil es el cloruro de acetoxiacetilo, en el que R^{3a} es $-CH_2OC(O)CH_3$ y L es cloro. Cuando R^{3a} es una forma protegida de R^3 , la reacción también incluye una etapa de desprotección, que no se muestra.

Las condiciones de reacción óptimas para la reacción (i) del Esquema A1 pueden variar dependiendo de las propiedades químicas de los reactivos R^{3a} , como saben bien los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando L es un grupo saliente halo, tal como cloro, la reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de la fórmula $R^{3a}C(O)-L$ en un diluyente inerte, tal como diclorometano. Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de la base, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. Los diluyentes inertes adecuados también incluyen 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahydrofurano, dimetilacetamida y similares. La reacción se suele realizar a una temperatura en el rango de aproximadamente $-50^\circ C$ a aproximadamente $30^\circ C$ durante entre cerca de un cuarto de hora hasta 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada.

Cuando el reactivo $R^{3a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato, la reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes del $R^{3a}C(O)OH$ ácido o la sal de carboxilato, por ejemplo, $R^{3a}C(O)OLi$, en un diluyente inerte, opcionalmente en presencia de un exceso de base, ambos como se describe arriba, y en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de un agente activante tal como *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción se suele realizar a una temperatura en el rango de aproximadamente $25^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$ durante entre cerca de un cuarto de 2 horas hasta 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada.

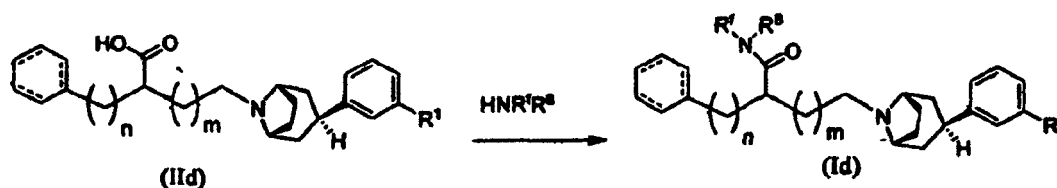
La preparación de los compuestos de urea de la fórmula (Ib) se ilustra en la reacción (ii) del Esquema A1. La reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de isocianato $R^5-N=C=O$ en presencia de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se suele realizar a una temperatura ambiente durante cerca de entre una y 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada.

La reacción (iii) del Esquema A1 ilustra la preparación de los compuestos de sulfonamida de la fórmula (Ic). La reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de sulfonilo $R^7S(O)_2L'$, donde L' representa un grupo saliente como el

cloro, por ejemplo, $R^7S(O)_2L'$ es cloruro de metanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo en condiciones similares a las descritas anteriormente para la reacción (i) donde L representa un grupo saliente halo. Opcionalmente, la reacción incluye entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de una base tal como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

En otro método de síntesis, los compuestos de la invención en los que R^2 tiene el valor $-C(O)NR^fR^8$ se preparan como se ilustra en el Esquema A2.

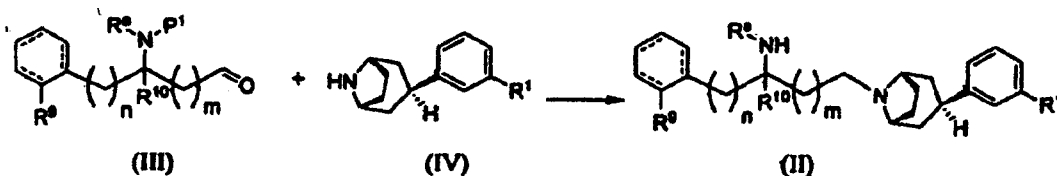
Esquema A2



Por lo general, la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el intermediario (IIId) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de la amina HNR^fR^8 en las condiciones de acoplamiento de la amida descritas anteriormente para la reacción (i), del Esquema A, donde el reactivo $R^{3a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico.

Los procedimientos generales para la preparación de un intermediario de la fórmula (II) se ilustran en el Esquema B1

Esquema B1



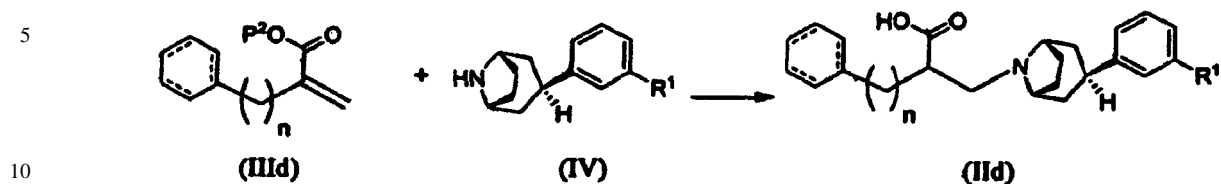
donde P^{-1} es un grupo protector de amino.

En el esquema B1, un intermediario de la fórmula (IV), es reductivamente *N*-alquilado por la reacción con un aldehído de la fórmula (III) para proporcionar un intermediario protegido (no mostrado) que se desprotege por medios convencionales para proporcionar el intermediario (II). La reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (IV) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de aldehído (III) en un diluyente inerte adecuado, como el diclorometano, en presencia de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción se suele realizar a una temperatura en el rango de aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente durante entre cerca de media hora hasta 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada. Los agentes reductores típicos incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. El producto (II) es aislado por medios convencionales.

Por otra parte, se podría preparar un intermediario (II) mediante un proceso similar utilizando el ácido carboxílico correspondiente para el intermediario (III) bajo condiciones típicas de acoplamiento de la amida como se describe, por ejemplo, en la Preparación 7, abajo.

En el Esquema B2 se muestra un procedimiento general para la preparación de un intermediario de la fórmula (IIId).

Esquema B2



15 donde P² representa un alquilo C₁₋₃ o un grupo protector de hidroxi. La reacción suele ser llevada a cabo poniendo en contacto el intermediario (IIIId) con aproximadamente 1 equivalente del intermediario de biciclooctano (IV) en un diluyente inerte en presencia de un exceso de base, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 equivalentes de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se suele realizar a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 75°C durante entre cerca de 3 y 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada. Se puede preparar un intermediario de la fórmula (IIId) en el que R¹ sea -C(O)NH₂ a partir de un intermediario (IIId) en el que R¹ sea -OH a través de intermediarios de triflato y nitrilo por un procedimiento análogo al del Esquema D siguiente y descrito con más detalle en los Ejemplos a continuación.

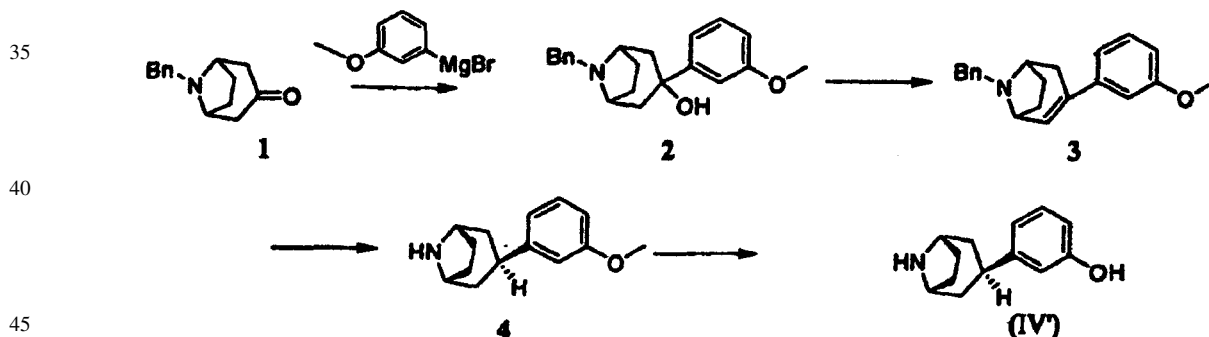
20

25 Los aldehídos de la fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por oxidación del alcohol correspondiente o por reducción de un éster correspondiente mediante procedimientos convencionales. Los intermediarios de la fórmula (IIIId) también están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente a partir de materias primas comerciales como se ilustra abajo.

Los intermediarios de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de materias primas de fácil acceso. Por ejemplo, en el Esquema C se muestra un proceso para la preparación del intermediario (IV') en el que R¹ es hidroxi.

30

Esquema C



50 donde Bn denota el grupo protector de amino bencilo. La 8-azabicyclo[3.2.1]octanona 1 protegida se obtiene normalmente de fuentes comerciales y puede ser preparada por la reacción de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con bencilamina y ácido 1,3-acetonadicarboxílico en una solución acuosa ácida en presencia de un agente tampón como se describe en US 2005/0228014. (Véase también, US 5.753.673).

55 En primer lugar, se añade el intermediario 1 a una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de Grignard de bromuro de 3-metoxifenil magnesio en un diluyente inerte. La reacción se suele realizar a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C durante cerca de entre 1 y 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada. La transmetalación del reactivo de Grignard de magnesio a cerio por la reacción con una cantidad equivalente de cloruro ceroso antes de su uso es ventajosa para la obtención de un buen rendimiento del intermediario 2. El sustituyente hidroxilo se elimina del intermediario 2 por el tratamiento con 6N HCl acuoso para proporcionar la sal de clorhidrato del intermediario 3. Esta reacción se suele realizar a una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C durante cerca de entre 1 y 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada.

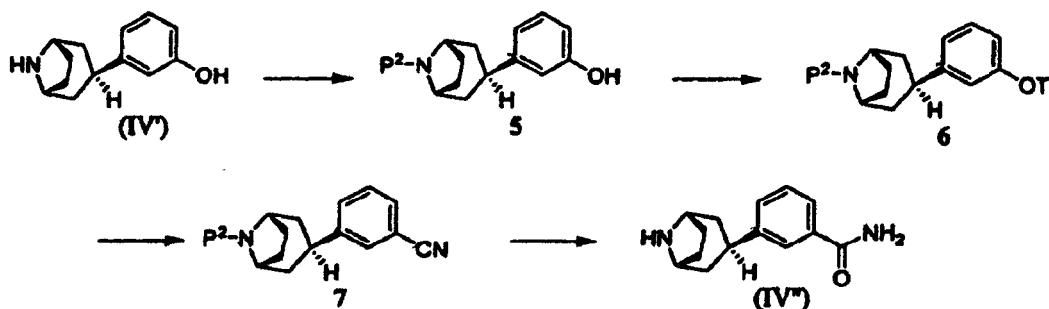
60

65 La hidrogenación del intermediario 3 satura el doble enlace de la porción de alqueno y elimina el resto del grupo de protección de bencilo para proporcionar el intermediario 4. Por lo general, la reacción se lleva a cabo mediante la exposición de la sal de HCl de 3 disuelta en etanol con una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metales de transición. Por último, el grupo metilo se elimina de intermediario 4 poniendo en contacto una solución enfriada del intermediario 4 en un diluyente inerte con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de

tribromuro de boro, bromuro de hidrógeno o tricloruro de boro. La reacción se suele realizar a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 0°C durante cerca de entre 12 y 36 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada. El intermediario (IV) puede ser aislado por procedimientos convencionales como una base libre o como una sal de hidrobromuro. La cristalización de la sal de hidrobromuro proporciona el intermediario (IV') con alta estereoespecificidad en la configuración endo (*relación de endo a exo* mayor de 99,1:0,8).

Un proceso para preparar el intermediario (IV''), en el que la variable R¹ es -C(O)NH₂, utiliza el intermediario de fenol (IV') como material de partida, como se muestra en el Esquema D.

Esquema D



donde -OTf representa sulfonato de trifluorometano (comúnmente triflato) y P² representa un grupo protector de amino, como Boc o tri-fluoroacetilo.

Por ejemplo, cuando se utiliza Boc como grupo de protección, en primer lugar, el intermediario de fenol (IV') se suele hacer reaccionar con aproximadamente 1 equivalente de dicarbonato de di-*tert*-butilo (comúnmente Boc₂O) para proporcionar el intermediario protegido de Boc 5. Los reactivos se enfrían normalmente a cerca de 0°C y luego se dejan calentar a temperatura ambiente durante un período de entre unas 12 y 24 horas. Cuando se utiliza tri-fluoroacetilo como grupo de protección, se suele hacer reaccionar (IV') con aproximadamente 2 equivalentes de anhídrido de tri-fluoroacetilo para formar el intermediario protegido 5. A continuación, se pone en contacto el intermediario 5 en un diluyente inerte con un ligero exceso, por ejemplo, alrededor de 1,1 equivalentes de cloruro de sulfonilo trifluorometano en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de base para proporcionar el intermediario 6, que puede ser aislado por procedimientos convencionales. La reacción de 6 con cianuro de zinc en presencia de un catalizador de metales de transición, proporciona el intermediario 7. Esta reacción se suele realizar a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C bajo una atmósfera inerte durante entre cerca de 2 y 12 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada.

Por último, el intermediario de nitrito 7 se hidroliza y se desprotege para proporcionar el intermediario de carboxamida (IV''). Normalmente, en esta reacción, cuando P² es Boc, el intermediario 7 en un disolvente ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético, se pone en contacto con entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se suele realizar a una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C durante cerca de entre 8 y 24 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completada. El producto suele ser aislado en forma de base libre. Cuando se usa un grupo protector de tri-fluoroacetilo, el intermediario de nitrito es primero hidrolizado a la carboxamida en ácido sulfúrico concentrado como se describe arriba. La extinción de la reacción de hidrólisis por adición de la base también elimina el grupo protector. El producto es aislado como la base libre o como la sal de ácido clorhídrico.

Se describen otros detalles respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos en los ejemplos expuestos abajo.

Por consiguiente, en un aspecto del método, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, el procedimiento comprendiendo (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula R^{3a}C(O)-L, R⁵-N=C=O, o R⁷S(O)₂-L' o (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IId) con un compuesto de la fórmula HIVR^fR⁸ para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (IId), donde las variables R¹, R⁹, R¹⁰, n, y m toman cualquiera de los valores descritos en los aspectos de la invención descritos anteriormente. En particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), donde R¹ es -C(O)NH₂ y un compuesto de la fórmula (IId) donde R¹ es -C(O)NH₂.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la invención suelen ser administrados a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable incluyendo, aunque no exclusivamente, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral.

Por consiguiente, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea. Cuando se habla de composiciones, el “compuesto de la invención” también puede ser llamado en la presente memoria “principio activo”. Tal como se utiliza aquí, el término “compuesto de la invención” pretende incluir los compuestos de la fórmula (I), así como las especies realizadas en las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). “Compuesto de la invención” incluye, además, las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto a menos que se indique lo contrario.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, normalmente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, tales composiciones farmacéuticas contendrán desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 95% en peso del principio activo, preferiblemente, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 70% en peso, y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60% en peso del principio activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente particular o combinaciones de vehículos y excipientes, dependerá del modo de administración que se esté utilizando para tratar a un paciente o tipo de condición médica o estado de enfermedad particular. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración entra en la competencia de los expertos en técnicas farmacéuticas. Además, los vehículos o excipientes utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención están comercialmente disponibles. Para mayor ilustración, se describen las técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no exclusivamente, los siguientes: azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones, tales como almidón de patata y maíz, celulosa, tales como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de etilo y acetato de celulosa; tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites, como el aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol, polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar, agentes tampones, como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampones de fosfato, y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas suelen prepararse mezclando o combinando cuidadosamente y a fondo el principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada resultante puede ser formada o cargada en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son preferiblemente envasadas en una forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria” significa una unidad físicamente diferenciada adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares o envases unitarios adecuados para la administración parenteral.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, sellos, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe; y similares; cada uno conteniendo una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

Cuando se destinan a la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán normalmente el principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcional o alternativamente, tales formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o extendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol;

agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardadores de disolución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, 5 estearato de magnesio, polietilenoglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes y agentes tampones.

En las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidan- 10 tes. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilenodiami- notetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de revestimiento para comprimidos, 15 cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos utilizados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilce- lulosa, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación 20 lenta o controlada del principio activo utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes pro- porciones; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención, opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y pueden ser formuladas de manera que liberen el principio activo sólo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una 25 manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes descritos arriba.

Las formas adecuadas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, 30 microemulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosifica- ción líquidas suelen comprender el principio activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, aceites (por ej., aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenogli- 35 colos y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polio- xietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección 40 intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo es nor- malmente mezclado con un vehículo adecuado para la administración parenteral, incluyendo, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como el propilenoglicol, polieti- lenoglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulacio- 45 nes parenterales también puede contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes tampones o dispersantes. Estas formulaciones pueden esterilizarse utilizando un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o calor.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para la administración por inha- 50 lación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación estarán normalmente en forma de un aerosol o polvo. Tales composiciones se administran generalmente utilizando dispositivos de administra- ción muy conocidos, tales como un inhalador dosificador, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

Cuando se administra por inhalación utilizando un recipiente a presión, las composiciones farmacéuticas de la in- 55 vención normalmente incluyen el principio activo y un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, tricloro- fluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Además, la composición farmacéutica puede estar en forma de cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) comprendiendo un compuesto de la invención y un polvo adecuado para usar en un inhalador de polvo. Las bases adecuadas en polvo incluyen, a modo de 60 ejemplo, la lactosa o el almidón.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente utilizando sistemas y excipien- 65 tes de administración transdérmica. Por ejemplo, se puede mezclar el principio activo con potenciadores de permea- ción, tales como propilenoglicol, monolaurato de polietilenoglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarlos en un parche o sistema de administración similar. Se pueden utilizar otros excipientes, incluyendo agentes gelificantes, emulgentes y tampones en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Si se desea, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos. En esta forma de realización, un compuesto de esta invención es ya sea físicamente mezclado con el agente terapéutico para formar una composición que contiene los dos agentes, o cada agente está presente en composiciones distintas y separadas que se administran al paciente simultánea o secuencialmente.

Por ejemplo, se puede combinar un compuesto de la fórmula I con el segundo agente terapéutico utilizando procedimientos convencionales y equipos para formar una composición comprendiendo un compuesto de la fórmula I y un segundo agente terapéutico. Además, los agentes terapéuticos pueden ser combinados con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula I, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición son mezclados o combinados normalmente para crear una mezcla física. La mezcla física es entonces administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz utilizando cualquiera de las vías descritas en esta memoria. Alternativamente, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y diferenciados antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes no están físicamente mezclados entre sí antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en momentos distintos como composiciones independientes. Estas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas como un kit. Los dos agentes terapéuticos del kit pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración.

Cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la presente invención puede ser utilizado como segundo agente terapéutico. En particular, se pueden utilizar agentes procinéticos, que actúan a través de otros mecanismos distintos del antagonismo de los receptores opioides mu, en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden utilizar los agonistas del receptor 5-HT₄, tales como el tegaserod, renzapride, mosapride, prucaloprida, {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico, {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxílico y éster metílico del ácido 4-(4-[[2-isopropil-1*H*-benzimidazol-4-carbonil]amino]metil)-piperidin-1-ilmetil)piperidino-1-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables como el segundo agente terapéutico.

Como agentes procinéticos adicionales útiles y otros agentes para los trastornos gastrointestinales se incluyen, aunque no exclusivamente, los agonistas de los receptores 5-HT₃ (pumosetrag por ejemplo), antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} (por ejemplo, AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ejemplo, PD-217014), abridores del canal de cloruro (lubiprostone, por ejemplo), antagonistas de la dopamina (por ejemplo, itoprida, metoclopramida, domperidona), agonistas GABA-B (p. ej. baclofeno, AGI 006), agonistas opioides kappa (p. ej. asimadoline), antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (p. ej. acotiamide), agonistas de la motilina (p. ej., mitemcinal), activadores de guanilato ciclase (p. ej. MD 1100) y agonistas de la grelina (p. ej. TZIP 101, RC 1139).

Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes terapéuticos opioides. Tales agentes opioides incluyen, aunque no exclusivamente, morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y heroína.

Hay muchos otros ejemplos de estos agentes terapéuticos conocidos en la técnica y cualquiera de tales agentes terapéuticos conocidos se pueden emplear en combinación con los compuestos de esta invención. El o los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en cualquier cantidad que produzca un efecto terapéutico beneficioso cuando se administra conjuntamente con un compuesto de la invención. Las dosis adecuadas para el resto de agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención se encuentran normalmente en el rango de aproximadamente 0,05 ug/día a 100 mg/día.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Ejemplo de formulación A

Cápsulas de gelatina dura para la administración oral

Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (200 g) y estearato de magnesio (10 g). Se carga la composición resultante en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de Formulación B

Cápsulas de gelatina dura para la administración oral

Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (20 mg), almidón (89 mg) celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) y se pasa luego por un tamiz con malla del 45 U.S. Se carga la composición resultante en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

ES 2 364 686 T3

Ejemplo de formulación C

Cápsulas de gelatina para la administración oral

- 5 Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (10 mg), monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y se carga luego en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D

10 *Comprimidos para la administración oral*

- 15 Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) y se pasa luego por un tamiz con malla del 45 U.S. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (15% en peso en agua, 4mg) con los polvos resultantes, y esta mezcla se pasa por un tamiz de malla del 14 U.S. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60°C y se pasan por un tamiz de malla del 18 U.S. El carboximetilalmidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), que han sido previamente pasados por un tamiz de malla del 60 U.S. se añaden a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimir pastillas para obtener una pastilla de 100 mg de peso.

Ejemplo de formulación E

25 *Comprimidos para la administración oral*

- 30 Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) y luego se comprimen para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación F

Comprimidos marcados por una cara para la administración oral

- 35 Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscamelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) y luego se comprimen para formar comprimidos marcados por una cara (215 mg de composición por comprimido).

40 Ejemplo de formulación G

Suspensión para la administración oral

- 45 Se mezclan los siguientes ingredientes exhaustivamente para formar una suspensión para la administración oral conteniendo 100 mg de principio activo por 10 ml de suspensión:

	Ingredientes	Cantidad
50	Compuesto de la invención	0,1 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro sódico	2,0 g
55	Metil parabeno	0,15 g
	Propil parabeno	0,05 g
	Azúcar granulada	25,5 g
60	Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
	Aromatizantes	0,035 ml
65	Colorantes	0,5 mg
	Agua destilada	c.s.para 100 ml

Ejemplo de formulación H

Composición del polvo seco

- 5 Se mezcla un compuesto micronizado de la invención (1 mg) con lactosa (25 mg) y luego se carga en un cartucho de gelatina para inhalación. Se administran los contenidos del cartucho utilizando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J

10

Formulación inyectable

- 15 Se mezcla un compuesto de la invención (0,1 g) con 0,1 M de solución tampón de citrato de sodio (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 6 utilizando 1 N de ácido clorhídrico acuoso o 1 N de hidróxido de sodio acuoso. Se añade solución salina estéril normal en tampón de citrato para proporcionar un volumen total de 20 ml.

- 20 Se entenderá que, en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, puede utilizarse cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal farmacéutica, o solvato) que sea conveniente para el modo particular de administración.

Utilidad

- 25 Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la invención son agonistas del receptor opioide μ y, por tanto, se espera que sean útiles para el tratamiento de condiciones médicas mediadas por los receptores opioides μ o asociadas con la actividad del receptor opioide μ , es decir, condiciones médicas que son mejoradas mediante el tratamiento con un agonista del receptor opioide μ . En particular, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar los efectos adversos asociados con el uso de analgésicos opioides, es decir, síntomas como estreñimiento, disminución del vaciamiento gástrico, dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas y reflujo gastroesofágico, denominados colectivamente disfunción intestinal inducida por opioides. También se espera que los antagonistas del receptor opioide μ de la invención sean útiles para tratar el íleo postoperatorio, un trastorno de la motilidad reducida del tracto gastrointestinal que se produce después de la cirugía abdominal u otras. Además, se ha sugerido que los compuestos antagonistas del receptor opioide μ pueden utilizarse para suprimir las náuseas y vómitos inducidos por los opioides. Además, los antagonistas de los receptores opioides μ que exhiben una cierta penetración central pueden ser útiles en el tratamiento de la dependencia o la adicción a estupefacientes, alcohol o juegos, o en la prevención, tratamiento y/o mejora de la obesidad.

- 30 Como los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos animales, se espera que los compuestos sean útiles para el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal causados por la motilidad reducida en los mamíferos, incluyendo seres humanos. Tales trastornos de la motilidad gastrointestinal incluyen, a modo de ejemplo, el estreñimiento crónico, el síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante (IBS-C), gastroparesia diabética e idiopática y dispepsia funcional.

- 35 En un aspecto, por lo tanto, la invención proporciona compuestos para usar en un método para aumentar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, el método comprendiendo administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 40 Cuando se usa para tratar los trastornos de la motilidad reducida del tracto gastrointestinal u otras condiciones mediadas por los receptores opioides μ , los compuestos de la invención se administran normalmente por vía oral en una dosis única diaria o en varias dosis al día, aunque se pueden utilizar otras formas de administración. Por ejemplo, particularmente cuando se usa para tratar el íleo postoperatorio, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral. La cantidad de principio activo administrado por dosis o la cantidad total administrada al día la determinará normalmente un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la condición que se trata, la vía de administración elegida, el compuesto que se esté administrando y su actividad relativa, la edad, peso, y la respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

- 45 Las dosis adecuadas para el tratamiento de los trastornos de la motilidad reducida del tracto gastrointestinal u otros trastornos mediados por los receptores opioides μ variarán desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día del principio activo, incluyendo desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un humano medio de 70 kg, ascendería a desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg al día de principio activo.

- 50 En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar el síndrome del intestino irritable inducido por opioides. Cuando se utilizan para tratar una disfunción intestinal inducida por opioides, los compuestos de la invención se administrarán, por lo general, por vía oral en una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día. Preferiblemente, la dosis para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides variará entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar el fleo postoperatorio. Cuando se utilizan para tratar el fleo postoperatorio, los compuestos de la invención se administrarán, por lo general, por vía oral o intravenosa en una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día. Preferiblemente, la dosis para tratar el fleo postoperatorio variará entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg al día.

La invención también encuentra utilidad en un método para tratar a un mamífero que tenga una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor opioide μ , el método comprendiendo administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la invención.

Los antagonistas del receptor opioide μ de la invención, opcionalmente, se administran en combinación con otro agente o agentes terapéuticos, en particular, en combinación con agentes procinéticos actuando a través de mecanismos opioides distintos de μ . En consecuencia, en otro aspecto, los métodos y las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

Además, los compuestos de la invención son también útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras con los receptores opioides μ , o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad del receptor opioide μ . Se puede emplear cualquier muestra o sistema biológico que tenga receptores opioides μ en tales estudios que pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*. Las muestras o sistemas biológicos representativos adecuados para tales estudios incluyen, aunque no exclusivamente, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de poner en contacto un sistema biológico o muestra que comprenda un receptor opioide μ con un compuesto de la invención se determinan mediante procedimientos y equipos convencionales, tales como el ensayo de unión del radioligando y ensayo funcional descritos en esta memoria u otros ensayos funcionales conocidos en la técnica. Tales ensayos funcionales incluyen, aunque no exclusivamente, cambios mediados por ligandos en monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPC), cambios mediados por ligandos en la actividad de la enzima adenilato ciclasa, cambios mediados por ligandos en la incorporación de análogos de la guanosina trifosfato (GTP), tales como [35 S] GTPyS [(guanosina 5'-O-(γ -tio)trifosfato) o GTP-Eu, en las membranas aisladas a través del intercambio catalizado de receptor de los análogos de GTP a los análogos de PIB, y los cambios mediados por ligandos en iones de calcio intracelulares libres. Una concentración adecuada de un compuesto de la invención para estos estudios suele oscilar entre 1 nanomolar hasta aproximadamente 500 nanomolar.

Cuando se utilizan los compuestos de la invención como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptor opioide μ , se comparan los datos funcionales o de unión de un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo con los datos funcionales o de unión del receptor opioide μ de un compuesto de la invención para identificar los compuestos del ensayo que tienen actividad funcional o de unión superior, si los hubiera. Esto puede incluir tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de prueba para identificar los compuestos de prueba de interés.

Entre otras propiedades, se ha descubierto que los compuestos de la invención exhiben una potente unión a los receptores opioides μ y poco o ningún agonismo en ensayos funcionales del receptor μ . Por lo tanto, los compuestos de la invención son potentes antagonistas del receptor opioide μ . Además, los compuestos de la invención han demostrado una actividad predominantemente periférica, en comparación con la actividad del sistema nervioso central en modelos animales. Por lo tanto, es de esperar que estos compuestos supriman la reducción en la motilidad GI inducida por los opioides sin interferir con los efectos beneficiosos de la analgesia central. Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, pueden demostrarse utilizando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* muy conocidos para los expertos en la materia. Se describen ensayos representativos con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención, y no deben interpretarse en modo alguno como limitación del alcance de la invención. En los ejemplos que siguen a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa. Las abreviaturas que no se definen a continuación tienen su significado generalmente aceptado.

Boc = *tert*-butoxicarbonilo

(Boc) $_2$ O = dicarbonato di-*tert*-butílico

DABCO = 1,4-diazaobicio[2,2,2]octano trietilendiamina

DCM = diclorometano

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMA = dimetilacetamida

ES 2 364 686 T3

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

5 DMSO = sulfóxido de dimetilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

10 HATU = hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

MeCN = acetonitrilo

15 MeOH = metanol

MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano

20 MTBE = *tert*-butilmetiléter

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio

TFA = ácido trifluoroacético

25 THF = tetrahidrofurano

Los reactivos (incluyendo las aminas secundarias) y los solventes fueron adquiridos de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc), y utilizados sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de las mezclas de reacción se controló por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítico (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se indican a continuación y por separado en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de reacción se desarrollaron conforme a lo indicado específicamente en cada reacción, se purificaron comúnmente por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización en función de la temperatura y del solvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de la manera habitual por HPLC preparativa: abajo se describe un protocolo general. La caracterización de los productos de la reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masas y de ¹H-RMN. Para la medición RMN, las muestras fueron disueltas en disolventes deuterados (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-*d*₆), y los espectros de ¹H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones de observación estándares. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos se realizó por un método de ionización por electro,espray (ESMS) con un instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA), modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1100 LC/MSD.

Preparación 1

Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

a. Preparación de 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

A un matraz de 3 litros y 3 cuellos provisto de un agitador superior y purgado con nitrógeno seco, se añadió cloruro ceroso en polvo (88,2 g, 0,35 mol). El sólido se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (500 ml) y se enfrió a 0°C. Para la suspensión se añadió 1M de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en THF (360 ml, 0,36 mol) gota a gota, mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió una solución de 8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ona (54,5 g, 0,25 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interior por debajo de 5°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se extinguió con ácido acético acuoso 10% (400 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución de cloruro de sodio saturada (400 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas para permitir la cristalización completa del producto como sal de acetato. Los cristales se filtraron y lavaron con agua fría (200 ml), seguido de acetato de isopropilo (200 ml) y se secaron al vacío para dar el intermediario del título en forma de polvo cristalino blanco (91,1 g, 93% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₅NO₂ 324,20; hallado, 324,5.

b. Preparación de 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

En un matraz de 1 litro provisto de una barra de agitación magnética se añadió 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol como sal de acetato (80,4 g, 0,209 mol), seguido de 6 M de ácido clorhídrico acuoso (300 ml). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La agitación se detuvo y la reacción se diluyó con diclorometano (200 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las capas se mezclaron y luego se dejaron reposar. La capa orgánica se retiró y conservó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro (30 g). Se eliminó el disolvente al vacío para dar la sal de clorhidrato del intermediario del título como un aceite de color amarillo pegajoso (65,4 g, 91% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₃NO 306,19; hallado 306,3.

c. Preparación de 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

A un frasco de 1 l con el fondo redondo conteniendo el producto de la etapa anterior (65,4 g, 0,191 mol) se añadió etanol (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el intermediario se disolvió por completo. A la solución se añadió hidróxido de paladio (6,7 g, ~ 10% en peso) cuidadosamente como un sólido a porciones. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno seco y el hidrógeno se introdujo cuidadosamente a través de un globo y una aguja. El hidrógeno se burbujeó a través de la solución durante 10 minutos, y la solución se dejó en agitación durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. Cuando la reacción se completó por HPLC, el hidrógeno se retiró de la mezcla de reacción y el recipiente se purgó con nitrógeno seco durante 10 minutos. La reacción se filtró por celita (5 g), y la torta de celita se lavó con etanol (100 ml). La solución combinada de etanol se evaporó al vacío, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (400 ml). Se lavó la capa orgánica con 3N de hidróxido de sodio (300 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml) y se secaron sobre carbonato potásico (30 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título como un aceite de color amarillo (27,6 g, 66% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₁₄H₁₉NO 218,16; hallado 218,3.

d. Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y un embudo de adición se añadió el producto de la etapa anterior (27,6 g, 0,127 mol) y dicloro metano (300 ml). La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78°C. A la reacción enfriada se añadió tribromuro de boro (1M de solución en diclorometano, 152 ml, 0,152 mol). Se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente durante un período de 20 horas. La reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió metanol (100 ml) con cuidado para extinguir la reacción. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color beige tostado. El sólido se redisolvió en metanol (100 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color beige tostado. El sólido se redisolvió de nuevo en metanol (100 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color beige tostado que después se secó al vacío durante 2 horas. El sólido seco se suspendió en etanol (110 ml) y la solución se calentó en un baño de aceite a 80°C. A la solución caliente se le añadió metanol suficiente para disolver todo el material sólido (72 ml). La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se dejaron formar los cristales blancos de sal de bromhidrato del intermediario del título. Luego se enfrió la solución aún más a -20°C en el congelador durante una hora. La cristalización se calentó a temperatura ambiente y los cristales fueron recogidos por filtración. Los cristales blancos se lavaron con etanol frío (35 ml) y se secaron al vacío local para dar la sal de bromhidrato del intermediario del título en forma de polvo blanco (19,5 g, 54% de rendimiento). El licor madre se evaporó para dar un sólido de color beige tostado. El sólido se redisolvió en etanol (30 ml) y se calentó a 80°C. Se formó una solución marrón claro. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después a -20°C durante una hora. Entonces se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con etanol frío (10 ml), y se secaron al vacío para dar una segunda cosecha de cristales (5,5 g, 15% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₁₃H₁₇NO 204,14; hallado 204,4.

Preparación 2

Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A una reacción en un matraz de reacción de 500 ml conteniendo la sal de bromhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (24,8 g, 0,087 mol) se añadió diclorometano (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. La pasta se enfrió a 0°C. A la pasta se añadió luego *N,N*-diisopropiletilamina (22,75 ml, 0,13 mol) y dicarbonato di-terc-butílico (19,03 g, 0,087 mol) en una porción como un sólido. Se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente durante un período de 16 horas. Cuando la reacción se completó por HPLC, la mezcla de reacción (ahora una solución transparente de color marrón claro) se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con acetato de isopropilo (200 ml). La mezcla orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio (300 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). Se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el intermediario del título como un sólido blanco (27,1 g, > 100% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₁₈H₂₅NO₃ 304,19; hallado 304,3.

b. Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-endo-(3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A un matraz de reacción de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco se añadió el producto de la etapa anterior (27,1 g, 0,089 mol) y diclorometano (250 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A la solución fría se añadió trietilamina (12,4 ml, 0,097 mol) y cloruro de sulfonilo trifluorometano

ES 2 364 686 T3

(9,43 ml, 0,097 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. A esta reacción se añadió 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,544 g, 4,46 mmol) en una porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución final fue trasladada a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título como un aceite transparente (38,4 g, 98% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calcd para C₁₉H₂₄NO₅S 436,14; hallado 436,2, 380,3 (*terc*-butilo original).

c. Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 3-*endo*-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco se añadió el producto de la etapa anterior (38,4 g, 88,3 mmol) y diclorometano (320 ml). La solución se agitó durante 5 minutos para disolver todo el material de partida, a continuación, se desgasificó al vacío. Se reintrodujo una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada se añadió cianuro de zinc (15,5 g, 132 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (5.1 g, 4.41 mmol) juntos como sólidos en una porción. La reacción se desgasificó de nuevo al vacío y se introdujo una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de isopropilo (500 ml). La solución turbia resultante se filtró por celita (10 g). La capa orgánica resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (400 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro (30 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo como cristales marrones cerosos (29,9 g, 100% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₄N₂O₂ 313,19; hallado, 313,3, 257,3 (*terc*-butilo original).

d. Síntesis de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A un matraz de fondo redondo 15 ml provisto de una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se añadió éster *terc*-butilico del ácido 3-*endo*-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (500 mg, 1,60 mmol) como un sólido seguido de ácido trifluoroacético (4 ml). A la solución se añadió ácido sulfúrico concentrado (440 ml, 5,0 equiv.). La reacción se calentó a 65°C durante 10 horas. La reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (70 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se lavó con acetato de isopropilo (50 ml) para eliminar el óxido de trietilfosfina residual de la etapa anterior. A la capa acuosa se añadió 3 N de hidróxido de sodio acuoso (15 ml) para ajustar el pH a 14. La capa acuosa se extrajo con tetrahydrofurano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (3 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título como una espuma parcialmente cristalina tostada (300 mg, 79% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O, 231,15; hallado, 231,2.

Preparación 3

a. Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 2-ciclohexil-1-formiletil)-carbámico

Se enfrió una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-ciclohexilo-1-hidroximetiletil-carbámico (1,0 g, 3,88 mmol) en *N,N*-diisopropiletilamina (2,71 ml, 15,5 mmol) y cloruro de metileno (15 ml) a -20°C y se añadió una solución de un complejo de trióxido de sulfuro-piridina (2,47 g, 15,5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se lavó con 1,0 N de HCl y con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de aceite (900 mg) que se utilizó sin purificación adicional.

b. Síntesis de 3-*endo*-(8-(2-amino-3-ciclohexilpropoxil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

A una solución de hidrobromuro de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenol (0,25 g, 0,88 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido 2-ciclohexil-1-formiletil)carbámico (0,25 g, 0,97 mmol) en *N,N*-diisopropiletilamina (150 ul, 0,89 mol) y diclorometano (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (15 ml). La capa acuosa se basificó a pH=10 con 6,0 N de NaOH. El producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₄N₂O, 343,27; hallado, 343,5.

c. Síntesis de 3-*endo*-(8-(2-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Siguiendo el procedimiento de la etapa usando el intermediario de 8-azabicyclooctano-benzamida de la Preparación 2, se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₃O, 370,28; hallado, 370,4.

ES 2 364 686 T3

Preparación 4

Siguiendo el procedimiento de preparación 3, etapa b, utilizando éster *terc*-butílico del ácido 1-formil-2-feniletíl)-carbámico y el intermediario apropiado de 8-azabicyclooctano, se prepararon los siguientes compuestos:

3-*endo*-8-(2-amino-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol

(*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₈N₂O, 337,22; hallado, 337,5.

3-*endo*-[8-(2-amino-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

(*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₃O, 364,23; hallado, 365,0.

Preparación 5

Síntesis de 3-endo-[8-(3-ciclohexil-2-metilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

a. Preparación de éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico

A una solución de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico (3,0 g, 11,1 mmol) y carbonato potásico (1,5 g, 11,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió yoduro de metilo (0,795 µl, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de aceite (3,1 g), que se utilizó directamente en el próximo paso.

b. Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (2-ciclohexil-1-formiletíl)metil-carbámico

A una solución de éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico (3,1 g) y yoduro de metilo (1,45 ml, 22,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) enfriada a 0°C se añadió hidruro de sodio seco (320 mg, 13,3 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente metanol (10 ml) y, a continuación acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 100 ml). La materia orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite (3,2 g). El aceite resultante se disolvió en tolueno (50 ml) y se enfrió a -78°C. A la solución enfriada se añadió 1,0 N de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (16,5 ml, 16,5 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. El metanol (10 ml) se añadió con cuidado y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se lavó con ácido acético al 10% en agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el intermediario del título (2,0 g).

c. *Síntesis de 3-endo-[8-(3-ciclohexil-2-metilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida*

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 3, etapa b, utilizando el intermediario de la etapa anterior, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₇N₃O, 384,29; hallado, 384,3.

Preparación 6

Síntesis de 3-endo-[8-(2-metilamino-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, etapas b y c, utilizando el reactivo de éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropiónico, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₃O, 378,25; hallado, 378,2.

Preparación 7

Síntesis de 3-endo-[8-(2-aminoindan-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

a. Preparación de (2-aminoindan-2-il)-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metanona

A una solución de hidrobromuro de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (0,51 g, 1,8 mmol), ácido *N*-Boc-2-aminoindano-2-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (941 ml, 5,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (HATU) (0,779 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con 1,0 N de HCl (3 x 30 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró

ES 2 364 686 T3

y se concentró. El sólido resultante se agitó en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (8 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El material resultante se disolvió en agua (10 ml) y se basificó a pH = 10 con 6,0 N de NaOH. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆N₂O₂, 363,20; hallado, 363,3.

b. Síntesis de 3-endo-[8-(2-aminoindan-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

A una solución del producto de la etapa anterior en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió 2,0 N de complejo de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano (2,7 ml, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió metanol (10 ml) cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se concentró. El aceite crudo se disolvió en metanol (5 ml) y 4,0 N de HCl en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA final (405 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₈N₂O, 349,22; hallado, 349,3.

Preparación 8

Síntesis de 3-endo-[8-(2-amino-4-fenilbutil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 abajo, se hizo reaccionar ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico con hidrobromuro de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenol para formar el intermediario de 2-amino-1-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-4-fenil-butan-1-ona, que se redujo según el procedimiento de la Preparación 7, etapa b, para proporcionar el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀N₂O, 351,24; hallado, 351.

Preparación 9

Síntesis de 3-endo-[8-(2-amino-4-ciclohexilbutil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

a. Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 3-ciclohexil-1-formilpropil)carbámico

A una solución de éster etílico del ácido 2-amino-4-ciclohexil-butírico, hidrocloreuro (5,0 g, 0,02 mol) y trietilamina (2,78 ml, 0,02 mol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota una solución de dicarbonato di-*terc*-butílico (4,36 g, 0,02 mol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se lavó con ácido acético al 10% en agua (2 x 50 ml), seguido de agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite.

A la solución del aceite resultante y etanol (40 ml) se añadió en cuatro porciones borohidruro de sodio (740 mg, 0,02 mol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido acético al 10% en agua. La mezcla de reacción se agitó hasta que la evolución de hidrógeno cesó y entonces se concentró. El aceite crudo se disolvió con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró.

A una solución del producto crudo y *N,N*-diisopropiletilamina (14 ml, 0,08 mol) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de un complejo de trióxido de azufre y piridina (12,7 g, 0,08 mol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla de reacción se lavó con 1,0 N de HCl (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite (5,8 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Síntesis de 3-endo-[8-(2-amino-4-ciclohexilbutil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 3, etapa b, utilizando el intermediario de la etapa anterior, se preparó el compuesto crudo del título. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA bis. La sal de TFA resultante se disolvió en 0,1 N de HCl (100 ml) y se liofilizó para dar la sal de HCl bis. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₆N₂O, 357,25; hallado, 357,3.

Preparación 10

a. Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1-ciclohexil-3-oxopropil)carbámico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (1-ciclohexil-3-hidroxipropil)carbámico (500 mg, 1,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,35 ml; 7,8 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de un complejo de trióxido de azufre y piridina (1,25 g, 7,8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se lavó con ácido acético al 10% en agua

ES 2 364 686 T3

(2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El aceite crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b. Síntesis de 3-endo-[8-(3-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

Seguendo el procedimiento de la Preparación 3, etapa b, utilizando el intermediario de la etapa anterior, se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₄N₂O, 343,27; hallado, 343,4.

c. Síntesis de 3-endo-[8-(3-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

Seguendo el procedimiento de la Preparación 3, etapa b, utilizando el intermediario de la etapa a y el intermediario de 8-azabicyclooctano-benzamida, se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₃O, 370,28; hallado, 370,5.

d. Síntesis de 3-endo-[8-(3-amino-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

Utilizando procedimientos similares se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₃O, 364,23; hallado, 364,4.

Preparación 11

Síntesis de éster etílico del ácido 2-bencil-3-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propiónico

a. Preparación del ácido etil(fenilmetil)propanodióico

A una solución de bencilmalonato dietílico (20,0 g, 80 mmol) en etanol (500 ml) se añadió hidróxido de potasio (4,7 g, 84 mmol) en forma de gránulos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (300 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con éter (2 x 150 ml). La solución acuosa se acidificó a pH~2, añadiendo HCl conc. y se extrajo con éter (2 x 400 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío hasta secarse, obteniéndose el compuesto del título como un residuo de aceite (16,9 g, 95%) que se utilizó sin purificación adicional.

b. Preparación de éster etílico del ácido 2-bencil-acrílico

El producto de la etapa anterior (10 g, 45 mmol) en un matraz de fondo redondo se enfrió en un baño de hielo y luego se le añadió dietilamina (4,8 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37% (4,8 ml) durante 10 minutos con agitación. Después de agitar durante 7 h, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (500 ml). La capa orgánica se lavó con 2 M de HCl (300 ml), bicarbonato sódico saturado (300 ml) y solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse, para proporcionar el compuesto del título como un aceite (6,07 g, 71%). ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm) 7,15-7,08 (m, 3H), 7,7-7,5 (m, 2H), 6,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,41 (= 1,5 Hz, J d, 1H), 4,06-3,99 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,14-1,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

c. Preparación de ácido 2-bencil-3-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propiónico

Una solución de éster etílico del ácido 2-bencil-acrílico (1,77 g, 9,3 mmol), 3-endo-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenolhidrobromuro (2,65 g, 9,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,5 ml, 37,3 mmol) en etanol (25 ml) se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con diclorometano y metanol para proporcionar el compuesto del título (2,8 g). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁N₃, 394,23; hallado, 394,3.

e. Síntesis de éster metílico del ácido 2-bencil-3-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propiónico

A la solución del producto de la etapa anterior (2,8 g, 7,1 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada a 0°C se añadió gota a gota cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,827 ml, 7,8 mmol). A la mezcla de reacción se añadió 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró.

El crudo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) y se purgó a fondo con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió cianuro de zinc (1,25 g, 10,6 mmol, y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,411 g, 0,355 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró.

ES 2 364 686 T3

A una solución del aceite crudo resultante y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (25 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (5,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se enfrió a 0°C, y la reacción se extinguió con Na₂S₂O₅ manteniendo una temperatura interna de 25°C. La mezcla se basificó a pH = 6 con 6,0 N de NaOH. El producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 100 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró.

El aceite crudo se disolvió en etanol (10 ml) y 10,0N de NaOH (0,7 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₂O₃ 393,21; hallado, 393,2.

Ejemplo 1

Síntesis de N[1-ciclohexilmetil-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil]amida del ácido ciclohexanocarboxílico

A una solución de 3-endo-[8-(2-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol (20 mg, 0,058 mmol) y trietilamina (8,1 ml, 0,058 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (7,9 ml, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA (26,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄N₂O₂ 453,27; hallado, 453,4.

Ejemplo 2

Síntesis de N[1-ciclohexilmetil-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil]-2-hidroxiacetamida

A una solución de 3-endo-[8-(2-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol (50 mg, 0,06 mmol) ácido succinámico (7 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (20 ml, 0,14 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (16 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y se diluyó con metanol (1 ml). A la mezcla de reacción se añadió 6,0 N de NaOH (130 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA (11,3 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₆N₂O₃, 401,27; hallado, 401,2.

Ejemplo 3

Síntesis de N[1-ciclohexilmetil-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil]succinamida

A una solución de 3-endo-[8-(2-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol (20 mg, 0,060 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 ml, 0,058 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (33 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA (22,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃ 442,30; hallado, 442,2.

Ejemplo 4

Síntesis de 1-ciclohexilmetil-3-[1-ciclohexilmetil-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil]urea

A una solución de 3-endo-[8-(2-amino-3-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol (50 mg, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 ml, 0,058 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió isocianato de metilo ciclohexano (8,3 ml, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA (20,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₇N₃O₂ 482,37; hallado, 482,4.

Ejemplo 5

Síntesis de N[1-ciclohexilmetil-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil]4-metil-bencenosulfonamida

A una solución de 3-endo-[8-(2-amino-4-ciclohexilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol (20 mg, 0,058 mmol) y trietildiamina (6,5 mg, 0,058 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal de TFA (13,6 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₀N₂O₃S, 497,28, hallado, 497,2.

Ejemplo 6

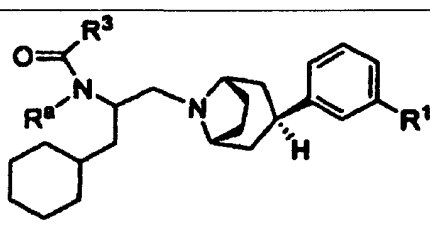
Síntesis de 3-endo-[8-[(S)-2-((S)-1-carbamoil-3-metil-butilcarbamoil)-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] benzamida y 3-endo-[8-[(R)-2-((S)-1-carbamoil-3-metilbutilcarbamoil)-3-fenil-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] benzamida

A una solución de ácido 2-bencil-3-[3-endo-(3-carbamoifenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]propiónico (30 mg, 058 mmol), hidrocloreuro de amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanóico (11,8 mg, 0,071 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (20 ml, 0,115 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (30 mg, 0,087 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró y los diastereómeros (23,6 mg) se purificaron por HPLC preparativa para dar los compuestos del título como sus sales TFA. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀N₄O₃ 505,31, hallado 505,2.

Ejemplos 7 a 139

Utilizando los intermediarios de las Preparaciones 1 a 11 y procesos similares a los de los Ejemplos 1 a 6, se prepararon los compuestos de las Tablas 1 a 15.

TABLA 1



Ej nº	R ¹	R ³	R ^a	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
7	OH	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	H	C ₃₁ H ₄₈ N ₂ O ₂	481,37	481,4
8	OH	(CH ₂) ₂ C(O)OH	H	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₄	443,28	443,2
9	OH	fenilo	H	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₂	447,29	447,2
10	OH	(CH ₂) ₂ -fenilo	H	C ₃₁ H ₄₁ N ₂ O ₂	475,32	475,2
11	OH	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₂	428,32	428,2
12	OH	CH ₃	H	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₂	385,28	385,2
13	OH	4-S(O) ₂ NH ₂ -fenilo	H	C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	526,27	526,2

ES 2 364 686 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej n°	R ¹	R ³	R ^a	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
14	C(O)NH ₂	c-hexilo	H	C ₃₀ H ₄₅ N ₃ O ₂	480,35	480,4
15	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	H	C ₃₂ H ₄₉ N ₃ O ₂	508,38	508,4
16	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	H	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₃	428,28	428,2
17	C(O)NH ₂	fenilo	H	C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₂	474,30	474,2
18	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ -fenilo	H	C ₃₂ H ₄₃ N ₃ O ₂	502,34	502,2
19	C(O)NH ₂	CH ₂ -c-hexilo	H	C ₃₁ H ₄₈ N ₄ O ₂	509,38	509,4
20	C(O)NH ₂	CH ₂ -fenilo	H	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₂	503,33	503,2
21	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ -C(O)NH ₂	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₃	469,31	469,2
22	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	CH ₃	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃	442,30	442,4
23	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₃ C(O)OH	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₃ O ₄	498,33	498,4
24	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₇ H ₄₁ N ₃ O ₄	504,28	504,4

TABLA 2

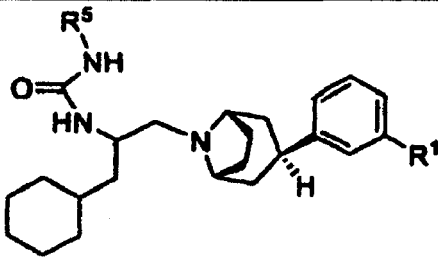
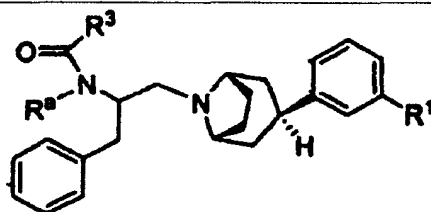
					
Ej n°	R ¹	R ⁵	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
25	OH	CH ₂ -fenilo	C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₂	476,32	476,2
26	OH	(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O ₂	456,35	456,2
27	C(O)NH ₂	CH(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₂	469,35	469,4

TABLA 3



Ej n°	R ¹	R ³	R ^a	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
28	OH	CH ₂ OH	H	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃	395,23	395,3
29	OH	c-hexilo	H	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₂	447,29	447,4
30	OH	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	H	C ₃₁ H ₄₂ N ₂ O ₂	475,32	475,2
31	OH	(CH ₂) ₂ C(O)OH	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	437,24	437,2
32	OH	fenilo	H	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₂	441,25	441,2
33	OH	(CH ₂) ₂ -fenilo	H	C ₃₁ H ₃₆ N ₂ O ₂	469,28	468,6
34	OH	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂	422,27	422,2
35	OH	CH ₃	H	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	379,23	379,2
36	OH	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	H	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	436,25	436,2
37	OH	4-S(O) ₂ NH ₂ -fenilo	H	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	520,22	520,2
38	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	H	C ₃₂ H ₄₃ N ₃ O ₂	502,34	502,2
39	C(O)NH ₂	c-hexilo	H	C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₂	474,30	474,2
40	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	H	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃	422,24	422,2
41	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃	463,26	462,2
42	C(O)NH ₂	fenilo	H	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂	468,26	468,2
43	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₂ -fenilo	H	C ₃₂ H ₃₇ N ₃ O ₂	496,29	496,2
44	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	CH ₃	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	436,25	436,2
46	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₃ C(O)OH	CH ₃	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₄	492,28	492,2
47	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₄ S	498,24	498,2

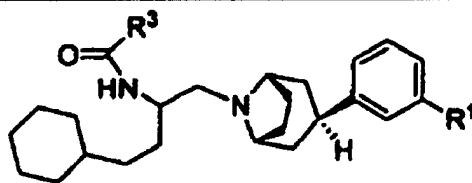
TABLA 4

Ej n°	R ¹	R ⁵	R ^a	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
48	OH	CH ₂ -c-hexilo	H	C ₃₀ H ₄ N ₃ O ₂	476,32	476,2
49	OH	CH ₂ -fenilo	H	C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂	470,27	470,2
50	OH	S(O) ₂ -fenil	H	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	520,22	520,2
51	C(O)NH ₂	CH ₂ -c-hexilo	H	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₂	503,33	503,2
52	C(O)NH ₂	CH ₂ -fenilo	H	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₂	497,28	497,2
53	C(O)NH ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₂	463,30	463,4

TABLA 5

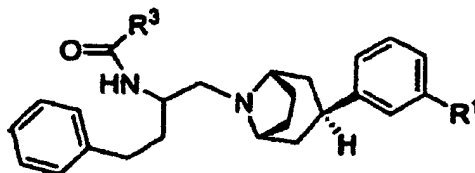
Ej n°	R ¹	Q	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
54	OH	C(O)-fenilo	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₂	453,25	453,2
55	OH	C(O)(CH ₂) ₂ -fenilo	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₂	481,28	481,2
56	OH	C(O)-c-hexilo	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₂	459,29	459,2
57	OH	C(O)(CH ₂) ₂ -c-hexilo	C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₂	487,32	487,3
58	OH	C(O)NHCH ₂ -fenilo	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂	482,27	482,2
59	OH	C(O)NHCH ₂ -c-hexilo	C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₂	488,32	488,2
60	OH	C(O)CH ₂ OH	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃	407,23	407,2
61	OH	S(O) ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ S	427,20	457,2
62	OH	S(O) ₂ -fenilo	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₃ S	489,21	489,2

TABLA 6



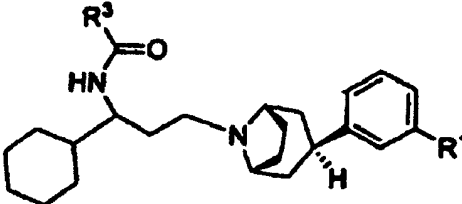
Ej nº	R ¹	R ³	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
63	OH	fenilo	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₂	461,31	460,2
64	OH	(CH ₂) ₂ -fenilo	C ₃₂ H ₄₆ N ₂ O ₂	489,34	489,2
65	OH	c-hexilo	C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₂	467,36	467,4
66	OH	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	C ₃₂ H ₅₀ N ₂ O ₂	495,39	495,4
67	OH	NHCH ₂ -fenilo	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₂	490,34	490,2
68	OH	NHCH ₂ -c-hexilo	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₂	496,38	496,4
69	OH	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₃	415,29	415,2
70	OH	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	C ₂₇ H ₄₇ N ₃ O ₃	456,32	456,2
71	OH	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₂	470,37	470,4
72	OH	CH ₃	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₂	399,29	399,2

TABLA 7



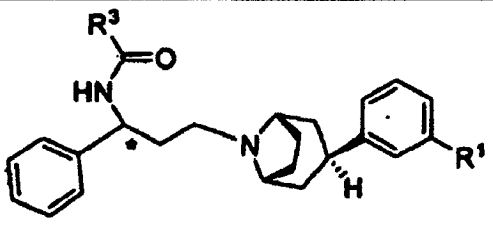
Ej nº	R ¹	R ³	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
73	OH	(CH ₂) ₂ -fenilo	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₂	483,29	483,2
74	OH	c-hexilo	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₂	461,31	461,2
75	OH	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₂	489,34	489,4
76	OH	fenilo	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₂	455,26	455,2
77	OH	NHCH ₂ -fenilo	C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₂	484,9	484,2
78	OH	NHCH ₂ -c-hexilo	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₂	490,34	490,2
79	OH	CH ₂ OC(O)CH ₃	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄	451,25	451,2
80	OH	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃	450,27	450,2
81	OH	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₁ N ₃ O ₂	464,32	464,2
82	OH	CH ₃	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₂	393,25	393,2

TABLA 8



Ej nº	R ¹	R ³	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
83	OH	fenilo	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₂	447,29	447,2
84	OH	(CH ₂) ₂ -fenilo	C ₃₁ H ₄₂ N ₂ O ₂	475,32	475,2
85	OH	c-hexilo	C ₂₉ H ₄₄ N ₂ O	453,34	453,2
86	OH	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃	442,30	442,2
87	OH	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O ₂	456,35	456,2
88	OH	NHCH ₂ -fenilo	C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₂	476,32	476,2
89	OH	(CH ₂) ₂ -c-hexilo	C ₃₁ H ₄₈ N ₂ O ₂	481,37	481,4
90	OH	NHCH ₂ -c-hexilo	C ₃₀ H ₄₇ N ₃ O ₂	482,37	482,2
91	OH	CH ₃	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₂	385,28	385,2
92	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₃	428,28	428,4
93	C(O)NH ₂	NHCH ₂ -fenilo	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₂	503,33	503,4
94	C(O)NH ₂	NHCH ₂ -(4-F-fenilo)	C ₃₁ H ₄₁ FN ₄ O ₂	521,32	521,4

TABLA 9



Ej nº	R ¹	R ³	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
95	C(O)NH ₂	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃	422,24	422,2
96	C(O)NH ₂	NHC(CH ₃) ₂	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂	449,28	449,4
97	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₃ C(O)OH	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₄	478,26	478,4
98	C(O)NH ₂	CH((S)-OH)CH ₃	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	436,25	436,4
99	C(O)NH ₂	CH((S)-OH)CH ₃	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	436,25	436,2
100	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	484,22	484,2

* Denota un centro quiral. Los ejemplos 98 y 99 tienen stereoquímicas opuestas

TABLA 10

Ej n°	R ¹	R ⁷	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
101	OH	CH ₃	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₃ S	421,24	421,2
102	OH	fenilo	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₃ S	483,26	483,2
103	C(O)NH ₂	CH ₃	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	448,26	448,4

TABLA 11

Ej n°	R ¹	R ⁷	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
104	C(O)NH ₂	CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	442,21	442,2
105	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅ S ₂	520,19	520,2

TABLA 12

Ej n°	R ¹	R ⁷	R ^a	n	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
106	OH	CH ₃	H	1	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₃ S	421,24	421,2
107	C(O)NH ₂	CH ₃	H	1	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	448,26	448,2
108	C(O)NH ₂	fenilo	H	1	C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₃ S	510,27	510,2
109	OH	CH ₃	H	2	C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₃ S	435,26	435,2
110	OH	fenilo	H	2	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₃ S	497,28	497,2
111	C(O)NH ₂	CH ₃	CH ₃	1	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₃ S	462,27	462,4
112	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	H	1	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₅ S ₂	526,23	526,2
113	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	CH ₃	1	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₅ S ₂	540,25	540,4

TABLA 13

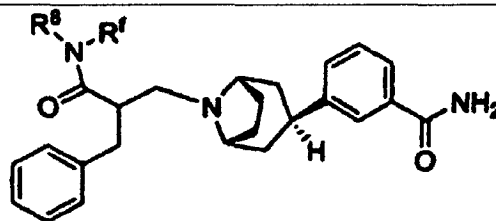
Ej nº	R ¹	R ⁷	R ^a	n	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
114	OH	fenilo	H	1	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S	477,21	477,2
115	C(O)NH ₂	CH ₃	H	1	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ S	415,20	415,2
116	C(O)NH ₂	fenilo	H	1	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	442,21	442,2
117	OH	CH ₃	H	2	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃ S	429,21	429,2
118	OH	fenilo	H	2	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃ S	491,23	491,2
119	C(O)NH ₂	CH ₃	CH ₃	1	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	456,22	456,2
120	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	H	1	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₅ S ₂	520,19	520,2
121	C(O)NH ₂	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	CH ₃	1	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₅ S ₂	534,20	534,2

TABLA 14

Ej nº	R	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
122	CH ₂ -fenilo	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₃	539,29	539,2
123	CH ₂ -indol-2-ilo	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₃	578,31	578,2
124	CH ₃	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃	463,26	463,4
125	CH((R)-OH)CH ₃	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄	493,27	493,4
126	CH ₂ -c-hexilo	C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₃	545,34	545,4
127	CH ₂ OH	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₄	479,26	479,2
128	CH ₂ -imidazol-2-ilo	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₃	529,29	529,2
129	CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₄	506,27	506,2
130	(CH ₂) ₂ C(O)OH	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₅	521,27	521,2

* Denota un centro quiral. Se prepararon ambos diastereómeros (R) y (S).

TABLA 15



Ej n°	R ⁸	R ^f	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺	Obs. [M+H] ⁺
131	CH ₂ C(O)NH ₂	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃	449,25	449,2
132	CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₃	477,28	477,2
133	(CH ₂) ₂ OH	H	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	436,25	436,2
134	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃	463,26	463,2
135	4-S(O) ₂ NH ₂ -fenilo	H	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₄ S	547,23	547,2
136	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₂	463,30	463,2
137	(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₂	491,33	491,2
138	(CH ₂) ₆ NH ₂	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₂	491,33	491,2
139	(CH ₂) ₂ OH	CH ₃	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₃	450,27	450,4

Ensayo 1

Ensayo de unión del radioligando en receptores opioides humano mu, humano delta y de conejillo de indias kappa

a. Preparación de la membrana

Se cultivaron células de CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas establemente con ADNc de receptores opioides mu humanos o kappa de conejillo de indias en un medio consistente en medios F12 de Ham complementado con FBS al 10%, 100 unidades/ml de penicilina - 100 µg/ml de estreptomicina y 800 µg/ml de geneticina en una incubadora con CO₂ al 5% humidificada a 37°C. Se determinaron los niveles de expresión del receptor (B_{max} ~ 2.0 y ~ 0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) utilizando [³H]-diprenorfina (actividad específica ~ 50 a 55 Ci/mmol) en una membrana de ensayo de unión del radioligando.

Las células se cultivaron hasta la confluencia de alrededor de 80-95% (<25 pasajes de subcultivo). Para el pasaje de las líneas celulares, se incubó la monocapa durante 5 minutos a temperatura ambiente y se recogió por agitación mecánica en 10 ml de PBS complementado con 5 mM de EDTA. Tras la resuspensión, las células fueron transferidas a 40 ml de medios de cultivo frescos para la centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y se resuspendieron en medios de cultivo frescos en la relación de separación adecuada.

Para la preparación de la membrana, las células fueron recolectadas por agitación mecánica suave con 5 mM de EDTA en PBS y centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Los gránulos se resuspendieron en tampón de ensayo (50 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)piperacino-1-etanosulfónico, ácido N-(2-hidroxietil)piperacino-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES)), pH 7,4, y homogeneizado con un disruptor politrón en hielo. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron (1.200 g durante 5 minutos), se desecharon los sedimentos y el sobrenadante se centrifugó (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos se lavaron una vez por resuspensión en tampón de ensayo, seguido de una centrifugación adicional (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos finales se resuspendieron en tampón de ensayo (equivalente a 1 frasco T225/1 ml de tampón de ensayo). Se determinó la concentración de proteínas utilizando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford y se conservaron las membranas en alícuotas congeladas a -80°C, hasta que se necesitaron.

Las membranas con el receptor opioide delta humano (OPDh) se adquirieron en Perkin Elmer. El K_d y el B_{max} indicados de estas membranas determinados por análisis de saturación en un ensayo de unión de radioligando con [³H]-Natrindol fueron de 0,14 nM (ERP = 9,85) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó mediante un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se conservaron en alícuotas congeladas a -80°C hasta que se necesitaron.

Ensayos de unión del radioligando

Los ensayos de unión del radioligando se realizaron en un Axygen 1,1 ml de profundidad y placa de ensayo de 96 pocillos de polipropileno en un volumen total de ensayo de 200 μ l conteniendo la cantidad adecuada de proteína en la membrana (~ 3 , ~ 2 y ~ 20 μ g de mu, delta y kappa, respectivamente) en tampón de ensayo, complementado con albúmina de suero bovino al 0,025% (BSA). Se realizaron los estudios de unión por saturación para determinar los valores K_d del radioligando utilizando [3 H]-diprenorfina en 8-12 concentraciones que variaban entre 0,001 nM y 5 nM. Se realizaron ensayos de desplazamiento para determinar los valores de pK_i de los compuestos con [3 H]-diprenorfina a 0,5, 1,2 y 0,7 nM para mu, delta y kappa, respectivamente, y once concentraciones diferentes de los compuestos que variaban entre 10 pM y 100 μ M.

Se analizaron los datos de unión por análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para la competencia de un sitio. El mínimo de la curva se fijó en el valor de la unión no específica, como se determinó en presencia de 10 μ M de naloxona. Se calcularon los valores de K_i para los compuestos de ensayo de los mejores valores de IC₅₀ y el valor de K_D del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$) donde [L] = la concentración de [3 H]-diprenorfina. Los resultados se expresan como el logaritmo negativo decimal de los valores K_i, pK_i.

Los compuestos de prueba que tienen un valor más alto de pK_i en estos ensayos tienen una mayor afinidad de unión para el receptor opioide mu, delta o kappa. Los compuestos de los ejemplos 1-139 fueron probados en estos ensayos. Todos los compuestos tenían un valor pK_i entre aproximadamente 8,5 y aproximadamente 10,2 en el receptor opioide mu humano. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1 a 6 presentaron valores pK_i de 10,2, 10,2, 9,9, 10,0, 9,1 y 10,2, respectivamente. Los compuestos de la invención también mostraron valores pK_i entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 10,3 en el receptor opioide delta humano y entre aproximadamente 8,4 y aproximadamente 11,3 en el receptor opioide kappa de conejillo de indias.

Ensayo 2

Activación mediada por el agonista del receptor opioide mu en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide mu humano

En este ensayo se determinaron los valores de la potencia y la actividad intrínseca de los compuestos de prueba midiendo la cantidad de GTP-Eu unida presente después de la activación del receptor en membranas preparadas con células CHO-K1 que expresan el receptor opioide mu humano.

a. Preparación de la membrana con el receptor opioide mu

Las membranas con el receptor opioide mu humano (OPMh) fueron preparadas como se ha descrito arriba o adquiridas en Perkin Elmer. El pK_d y el B_{max} indicados para las membranas compradas determinados por análisis de saturación en un ensayo de unión de radioligando con [3 H]-diprenorfina fueron de 10,06 nM y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó mediante un krt de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se conservaron en alícuotas congeladas a -80°C hasta que se necesitaron. GTP-Eu y GDP liofilizados se diluyeron a 10 μ M y 2 mM, respectivamente, en H₂O destilada dos veces y luego se mezclaron y se les dejó asentarse a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la transferencia a las muestras alícuotas individuales para su conservación a -20°C.

b. Ensayo de intercambio de nucleótidos GTP-Eu mu humano

Los ensayos de intercambio de nucleótidos GTP-Eu se realizaron utilizando el kit de unión GTP Delphia (Perkin/Elmer) en placas con filtro de 96 pocillos AcroWell según las especificaciones del fabricante. Se prepararon las membranas como se ha descrito anteriormente, y antes de empezar el ensayo, las alícuotas se diluyeron a una concentración de 200 μ g/ml en tampón de ensayo (50 mM de HEPES, pH 7,4 a 25°C) y luego se homogeneizaron durante 10 segundos utilizando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de prueba se recibieron como soluciones madre de 10 mM en DMSO, diluidos a 400 μ M en tampón de ensayo conteniendo 0,1% de BSA, y a continuación se hicieron diluciones (1:5) para generar 10 concentraciones de compuesto que van desde 40 pM-80 μ M - GDP y GTP Eu-se diluyeron a 4 μ M y 40 nM, respectivamente, en tampón de ensayo. El ensayo se realizó en un volumen total de 100 μ l conteniendo 5 μ g de proteína en la membrana, el compuesto de prueba oscilando desde 10 pM-20 μ M, 1 μ M PIB, y 10 nM GTP-Eu diluido en 10 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl y 0,0125% de BSA (concentraciones finales de ensayo). Se incluyó una curva de concentración-respuesta de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol) (que oscilaba de 12,8 mM a 1 μ M) en cada placa.

Se prepararon unas placas de ensayo inmediatamente antes del ensayo después de la adición de 25 μ l de tampón de ensayo, 25 μ l del compuesto de prueba y 25 μ l de GDP y GTP-Eu. El ensayo se inició con la adición de 25 μ l de proteína en la membrana y se dejó incubar durante 30 minutos. A continuación se filtraron las placas de ensayo con un colector de vacío Waters conectado al vacío local a 10-12 in.Hg y se lavaron con solución de lavado GTP a temperatura ambiente (2 x 300 ml). Los fondos de las placas se secaron con papel secante para eliminar el exceso de líquido. Las placas fueron inmediatamente leídas para determinar la cantidad de GTP-Eu unido midiendo la fluorescencia resuelta

ES 2 364 686 T3

en tiempo (TRF) en un lector de placas Packard Fusión - Vehículo: DMSO no superar la concentración final de ensayo del 1%.

La cantidad de GTP-Eu unido es proporcional al grado de activación de los receptores opioides mu en el compuesto de ensayo. La actividad intrínseca (AI), expresada como porcentaje, se determinó como el cociente entre la cantidad de GTP-Eu unido observado para la activación por el compuesto de prueba para la cantidad observada para la activación por DAMGO que se presume que es un agonista completo (AI = 100). A excepción de los compuestos de los Ejemplos 76 y 104, los compuestos de los Ejemplos 1-139 demostraron actividades intrínsecas en este ensayo de menos de aproximadamente 30. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1 a 6 presentaron valores AI de -9, 24, 3, -3, 2 y -7, respectivamente. Por lo tanto, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas en el receptor opioide mu humano.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se ha elaborado únicamente como ayuda para el lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha prestado mucha atención en la compilación de las mismas no se puede evitar incurrir en errores u omisiones, declinando la OEP toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

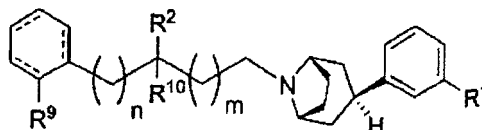
- WO 2005090350 A [0007]
- US 20050228014 A [0073]
- WO 2004112704 A [0007]
- US 5753673 A [0073]

Literatura no patente citada en la descripción

- T. W. Greene; G. M. Wuts. Protecting Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0061]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & White, 2000 [0085]
- H.C. Ansel *et al.* Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Lippincott Williams & White, 1999 [0085]

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^bR^c$;

R^2 es seleccionado de $-NR^aC(O)R^3$, $-NR^aC(O)NHR^5$, $-NR^aS(O)_2R^7$, y $-C(O)NR^fR^8$;

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^4 , cicloalquilo C_{5-6} , y fenilo opcionalmente sustituido con $-S(O)_2NR^bR^c$;

R^4 es seleccionado de $-OR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-S(O)_2R^e$, fenilo y cicloalquilo C_{5-6} ;

R^5 es seleccionado de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cicloalquilo C_{5-6} , y fenilo opcionalmente sustituido con halo o $-S(O)_2R^e$;

R^6 es alquilo C_{1-6} o fenilo;

R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2R^e$ o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^4 , indolilo e imidazolilo o fenilo opcionalmente sustituido con $S(O)_2NR^bR^c$;

R^a , R^b , R^c , R^d y R^f son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^e es alquilo C_{1-3} ;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno, o R^9 y R^{10} tomados juntos forman $-CH_2-$, siempre que cuando R^2 sea $-C(O)NR^fR^8$, o cuando n sea 0, R^9 y R^{10} sean cada uno hidrógeno; y

las líneas de puntos representan uniones opcionales;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de la reivindicación 1 donde R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$.

3. Compuesto de la reivindicación 2, donde:

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, y ciclohexilo, ciclohexilo y fenilo opcionalmente sustituido con $-S(O)_2NH_2$;

R^5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de ciclohexilo, fenilo y 4-fluorofenilo, o $-S(O)_2$ -fenilo;

R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-S(O)_2CH_3$ o fenilo opcionalmente sustituido con metilo;

R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, indolilo e imidazolilo o 4- $S(O)_2NH_2$ -fenilo;

R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno; y

R^a es hidrógeno o metilo.

5

4. Compuesto de la reivindicación 1 donde las uniones opcionales en la porción cíclica que lleva el sustituyente R^9 están presentes.

10

5. Compuesto de la reivindicación 1 donde las uniones opcionales en la porción cíclica que lleva el sustituyente R^9 están ausentes.

6. Compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es $-NR^aC(O)R^3$.

15

7. Compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es $-NR^aC(O)NHR^5$.

8. Compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es $-NR^aS(O)_2R^7$.

9. Compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es $-C(O)NR^fR^8$.

20

10. Compuesto de la reivindicación 1 donde m es 0 y n es 1.

11. Compuesto de la reivindicación 1 donde m es 1 y n es 0.

25

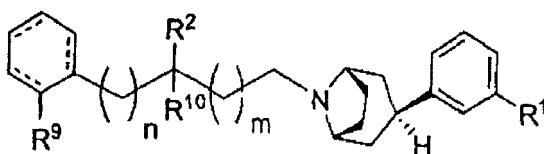
12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Composición de la reivindicación 12, que también comprende otro agente terapéutico.

30

14. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I),

35



40

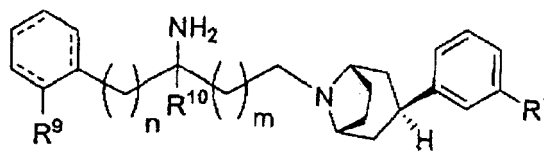
(I)

45

o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado protegido del mismo, donde R^1 , R^2 , R^9 , R^{10} , m , y n se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, el procedimiento comprendiendo:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

50



55

(II)

60

con

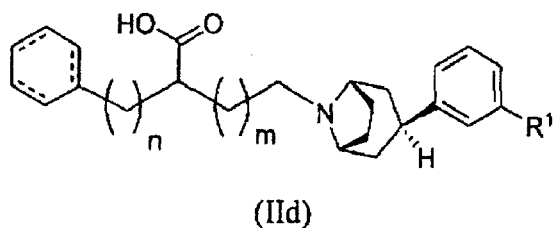
(i) un compuesto de la fórmula $R^{3a}C(O)-L$, donde R^{3a} es R^3 o una forma protegida de R^3 y L es un grupo saliente o $R^{3a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato;

65

(ii) un compuesto de la fórmula $R^5-N=C=O$; o

(iii) un compuesto de la fórmula $R^7S(O)_2-L'$ donde L' es un grupo saliente; o

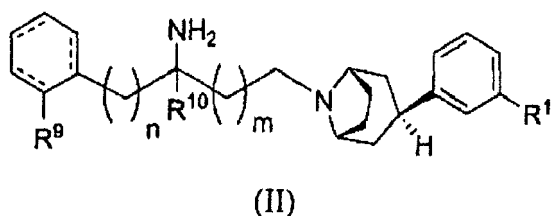
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIId):



con un compuesto de la fórmula HNR^fR^g ; y

(c) eliminar opcionalmente el grupo o grupos protectores de R^{3a} , para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado protegido del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula (II):



donde

R^1 , R^9 , R^{10} , m y n se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 u 11; o una sal de los mismos.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1a 11 para su uso en terapia.

17. Compuesto de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides o el íleo postoperatorio.

18. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para fabricar un medicamento para usarlo en el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides o el íleo postoperatorio.