



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 058**

51 Int. Cl.:
C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07752111 .0**

96 Fecha de presentación : **28.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2001876**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano como antagonistas de los receptores opioides mu.**

30 Prioridad: **01.03.2006 US 777962 P**
30.08.2006 US 841028 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

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

72 Inventor/es: **Long, Daniel;**
Church, Timothy J.;
Jacobsen, John R.;
Jiang, Lan;
Saito, Daisuke Roland;
Stergiades, Ioanna y
Van Dyke, Priscilla

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 366 058 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano como antagonistas de los receptores opioides mu

5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

Ámbito de la presente invención

10 La presente invención se refiere a compuestos 8-azabicyclo[3.2.1]octano que sirven como antagonistas de los receptores opioides mu. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y tiene su aplicación en aquellos métodos donde se usan estos compuestos para tratar o mejorar trastornos mediados por la actividad de los receptores opioides mu. Se incluyen procesos e intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos.

15 Estado técnico actual

En la actualidad es generalmente sabido que los opioides endógenos juegan papel complejo en la fisiología gastrointestinal. Los receptores opioides se expresan por todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en las regiones periféricas, incluyendo el tracto gastrointestinal (GI).

20 Los compuestos que actúan como agonistas de los receptores opioides, de los cuales la morfina es un ejemplo prototípico, son los pilares de la terapia analgésica en el tratamiento del dolor moderado hasta fuerte. Desafortunadamente el uso de analgésicos opioides está a menudo relacionado con efectos adversos en el tracto GI, designados en conjunto como disfunción intestinal inducida por opioides (DIO). La DIO incluye síntomas como estreñimiento, disminución del vaciado gástrico, dolor abdominal y malestar, hinchazón, náuseas y reflujo gastroesofágico. Tanto los receptores opioides centrales como los periféricos están probablemente involucrados en la desaceleración del tránsito gastrointestinal tras el uso de opioides. Sin embargo las pruebas indican que los receptores opioides periféricos del tracto gastrointestinal son los principales responsables de los efectos adversos de los opioides sobre la función del GI.

30 Como los efectos secundarios de los opioides están mediados de modo predominante por los receptores periféricos y en cambio la analgesia es de origen central, un antagonista periféricamente selectivo podría bloquear los efectos secundarios indeseados relacionados con el tracto GI, sin interferir en los beneficiosos efectos centrales de la analgesia o precipitar los síntomas de abstinencia en el sistema nervioso central.

35 De los tres subtipos principales de receptores opioides, denominados mu, delta y kappa, los analgésicos opioides de mayor uso clínico actúan supuestamente mediante la activación de los receptores opioides mu ejerciendo su efecto analgésico y alterando la motilidad GI. Por lo tanto cabe esperar que antagonistas periféricamente selectivos de los receptores opioides mu sean útiles para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides. Los agentes preferidos se unirán significativamente *in vitro* a los receptores opioides mu y serán activos *in vivo* en modelos GI animales.

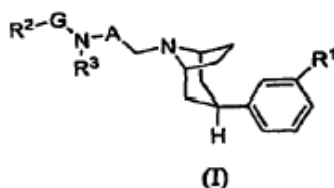
45 El ileo postoperatorio (IPO) es un trastorno de motilidad reducida del tracto GI que ocurre después de una cirugía abdominal o de otro tipo. Los síntomas del IPO son similares a los de la DIO. Además, como los pacientes quirúrgicos suelen tratarse con analgésicos opioides durante y tras la cirugía, la duración del IPO puede verse aumentada por la reducción de la motilidad GI asociada al uso de opioides. Los antagonistas de los receptores opioides mu son útiles para tratar la DIO y por consiguiente también es de esperar que sean beneficiosos en el tratamiento IPO.

50 La patente WO 2004/089908 revela derivados de 3-azabicyclo[3.2.1] para tratar enfermedades mediadas por receptores opioides.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

55 La presente invención aporta nuevos compuestos que son activos como antagonistas de los receptores opioides mu.

Correspondientemente la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde:

R^1 se elige entre $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$;

A es alquilenilo C_{1-4} ;

R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , de modo que cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halógenos, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halógenos, o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} ;

G es alquilenilo C_{1-4} ;

R^3 se elige entre hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

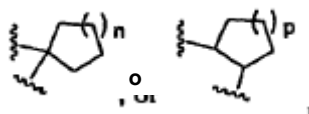
R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

donde

el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y

el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o con un $D-(CH_2)_jR^7$,

donde D es



donde j es 1, 2, o 3, n es 1 o 2 y p es 1 o 2,

R^6 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^7 ,

R^7 es $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ o $-NHC(O)NR^aR^b$, R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1.3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre halógeno, $-OR^a$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , donde el alquilo C_{1-3} y el alcoxi C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con 2 o 3 halógenos, y

q es 0, 1 o 2,

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y

R^c es alquilo C_{1-3} ,

con la condición de que, cuando R^2 sea fenilo sustituido en la posición 4 R^3 no sea $-C(O)R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OR^a$;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que lleva un compuesto de la presente invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente invención es aplicable a un método para tratar una enfermedad o afección relacionada con la actividad de los receptores opioides μ , p.ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal tal como la disfunción intestinal inducida por opioides y el íleo postoperatorio. El método consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una composición farmacéutica de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse como medios de investigación, es decir, para estudiar muestras o sistemas biológicos o la actividad de otros compuestos químicos. Por lo tanto, en otro de sus aspectos, la presente invención es aplicable a un método para usar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como medio de investigación para estudiar una muestra o sistema biológico o para encontrar nuevos compuestos activos frente a los receptores opioides μ . Dicho método consiste en poner en contacto una muestra o sistema biológico con un compuesto de la presente invención y determinar los efectos producidos por el compuesto en la muestra o sistema biológico.

En aspectos separados y distintos la presente invención también ofrece procesos de síntesis y productos intermedios descritos en este documento, que son útiles para preparar compuestos según la presente invención.

La presente invención también proporciona un compuesto según la presente invención, tal como se describe en este documento, para su uso en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la presente invención en la elaboración de una formulación o de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la actividad de los receptores opioides μ , p.ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal en un mamífero.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS GRÁFICOS

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida glicolato cristalino de la presente invención.

60 La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida oxalato cristalino de la presente invención.

La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiaacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida fosfato cristalino de la presente invención.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano de fórmula (I), o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como antagonistas de los receptores opioides. Los sustituyentes y los valores siguientes están concebidos para proporcionar ejemplos representativos de los diversos aspectos de esta invención. Estos valores representativos sirven para definir con mayor detalle dichos aspectos y no se pretende excluir otros valores o limitar el alcance de la presente invención.

En un aspecto específico de la presente invención R^1 se escoge entre $-OR^a$, $-C(O)NR^3R^b$, $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$.

En otros aspectos específicos R^1 se escoge entre $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ y $-NHS(O)_2R^c$, o R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$, o R^1 es $-OH$ o $-C(O)NR^aR^b$.

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

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

En un aspecto específico A es alquilenilo C_{1-4} .

En otros aspectos específicos A es $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH_2-$, o A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$, o A es $-CH_2-$.

En un aspecto específico G es alquilenilo C_{1-4} .

En otros aspectos específicos G es $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$, o G es $-CH_2-$.

En un aspecto específico R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , donde el cicloalquilo C_{3-12} y el arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halógenos, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halógenos, o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} .

En otro aspecto específico R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , donde el cicloalquilo C_{3-12} y el arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halógenos o con uno o dos alquilos C_{1-3} opcionalmente sustituidos con dos o tres halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , donde el cicloalquilo C_{3-12} y el arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos o con uno o dos alquilos C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 2 o 3 halógenos. Como grupos R^2 representativos de este aspecto cabe citar, sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, fenilo y naftilo, donde ciclohexilo, fenilo y naftilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos o con alquilo C_{1-3} sustituido con dos o tres halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo o fenilo, donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos o con alquilo C_{1-3} sustituido con dos o tres halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es ciclohexilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos o con alquilo C_{1-3} sustituido con dos o tres halógenos, o R^2 es ciclohexilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es ciclohexilo sustituido opcionalmente con uno o dos halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es ciclohexilo.

En otro aspecto específico R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

En otro aspecto específico R^2 es fenilo.

En un aspecto específico R^3 se escoge entre hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$.

En otro aspecto específico R^3 se escoge entre hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$.

En un aspecto específico R^3 se escoge entre hidrógeno, $-C(O)R^4$ y $-C(O)NHR^5$.

En otros aspectos específicos R^3 es $-C(O)R^4$ o $-C(O)NHR^5$, o R^3 es $-C(O)R^4$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)R^4$, donde R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} , y donde alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos $-OR^a$ o con un sustituyente escogidos entre $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ y cicloalquilo C_{3-6} , y R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)R^4$, donde R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} , y donde cicloalquilo C_{3-6} está sustituido opcionalmente con un $-OR^a$ y alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, donde R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)R^4$, donde R^4 es cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con un $-OH$.

En otros aspectos específicos R^3 es $-C(O)R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, donde R^6 es alquilo C_{1-3} , o R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_3)_2$ y fenilo. Como valores representativos de R^4 en este aspecto cabe citar, sin limitación, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)N(CH_3)_2$ y $CH(NHCH_3)CH_2OH$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)R^4$, donde R^4 se selecciona entre $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ y $-CH_2SO_2CH_3$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)NHR^5$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)NHR^5$, donde R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, donde q es 0 o 1 y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre cloro, flúor, $-OH$ y $-OCF_2$.

En otros aspectos específicos R^3 es $C(O)NHR^5$, donde R^5 es alquilo C_{1-6} o benzo[1,3]dioxol, o R^5 es $-CH(CH_3)_2$ o benzo[1,3]dioxol, o R^5 es $-CH(CH_3)_2$.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) en que:

R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$;

A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

R^2 se elige entre ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y fenilo, donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 halógenos o con alquilo C_{1-3} sustituido con 2 o 3 halógenos;

R^3 se elige entre $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^aR^b$ y $-C(O)NHR^5$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} , donde cicloalquilo C_{3-6} está sustituido opcionalmente con un $-OR^a$ y alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, donde R^6 es alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con R^7 , donde R^7 es $-C(O)OR^a$;

R^5 es alquilo C_{1-4} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, donde q es 0 o 1 y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre cloro, flúor, $-OH$ y $-OCF_2$;

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y

R^c es alquilo C_{1-3} ,

con la condición de que, cuando R^2 sea fenilo sustituido en la posición 4 R^3 no sea $-C(O)R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OH$;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en que:

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

A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

R^2 es ciclohexilo o fenilo, donde el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos;

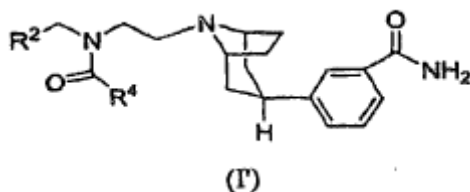
R^3 se elige entre $-C(O)R^4$ o $-C(O)NHR^5$;

R^4 se escoge entre $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ y $-CH_2SO_2CH_3$, y

R^5 es $-CH(CH_3)_2$ o benzo[1,3]dioxol;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I'):



donde:

R² es ciclohexilo o fenilo, donde el ciclohexilo y el fenilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos, y

5 R⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄,

donde

el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con un -OR^a, y

el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre -OR^a, -S(O)₂R⁶, -NR^aR^b, -CN y cicloalquilo C₃₋₆,

10 R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y

R⁶ es alquilo C₁₋₃,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En este aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I') donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, y -NH(CH₃)₂.

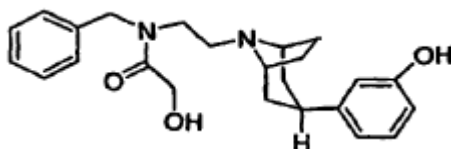
15

También en este aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I') donde R² es ciclohexilo o 4,4 difluorociclohexilo y R⁴ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos -OH.

20

Además la presente invención proporciona los compuestos de los ejemplos 1-204 de este documento.

La convención de nomenclatura química empleada aquí se ilustra mediante el compuesto del ejemplo 1:



25

que es *N*-bencil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida. Alternativamente, empleando las convenciones de la IUPAC implementadas en el programa *AutoNom* (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto se denomina *N*-bencil-2-hidroxi-*N*-{2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida. Los nombres utilizados aquí corresponden por tanto a la notación IUPAC con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido respecto al grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano indicado explícitamente. Todos los compuestos de la presente invención tienen la orientación de *endo*. Tal como se usa aquí para mayor comodidad, el término "8-azabicyclooctano" significa 8-azabicyclo[3.2.1]octano.

30

35 Aparte de la estereoquímica *endo* respecto al grupo biciclo los compuestos de la presente invención puede contener un centro quiral en los sustituyentes R⁴, R⁵ o A. Por lo tanto la presente invención incluye las mezclas racémicas, los estereoisómeros puros y las mezclas de dichos isómeros enriquecidas con estereoisómeros, a no ser que se indique otra cosa. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, incluyendo la orientación respecto al grupo 8-azabicyclooctano y la quiralidad de los sustituyentes R⁴, R⁵ o A, los expertos en la materia comprenderán que las composiciones de la presente invención pueden contener pequeñas cantidades de otros estereoisómeros, a no ser que se indique lo contrario, y siempre que la presencia de estos otros isómeros no descarte la utilidad general de la composición.

40

Definiciones

45

En la descripción de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A no ser que se definan de otro modo estos grupos alquilo contienen normalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de grupos alquilo cabe mencionar metilo, etilo, *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (*i*-Pr), *n*-butilo (*n*-Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y análogos.

50

5 El término "alquilenilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente, que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A no ser que se definan de otra manera estos grupos alquilenilo llevan normalmente 1 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de grupos alquilenilo cabe mencionar metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, propano-1,2-diilo (1-metiletileno), 2-metil-propano-1,2-diilo (1,1-dimetiletileno) y análogos.

El término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo monovalente, donde alquilo se define como arriba. Como ejemplos representativos de grupos alcoxi cabe mencionar metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y análogos.

10 El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente, que puede ser monocíclico o multicíclico. A no ser que se definan de otro modo estos grupos cicloalquilo contienen típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de grupos cicloalquilo cabe mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y similares.

15 El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o anillos condensados (p.ej. naftaleno). A no ser que se definan de otro modo estos grupos arilo suelen tener entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo. Como ejemplos representativos de grupos cabe mencionar fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y similares.

20 El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "compuesto" significa preparado por síntesis o de otra forma, por ejemplo como producto metabólico.

25 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para producir efecto cuando se administra a un paciente necesitado de tratamiento.

Tal como se usa aquí, el término "tratamiento" significa la terapia de una enfermedad, trastorno o estado médico de un paciente tal como un mamífero (en particular un humano), que incluye:

30 (A) evitar que se produzca la enfermedad, trastorno o estado médico, es decir el tratamiento profiláctico de un paciente;

(B) mejorar la enfermedad, trastorno o estado médico, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o estado médico de un paciente, contrarrestando incluso los efectos de otros agentes terapéuticos;

35 (C) suprimir la enfermedad, trastorno o estado médico, es decir frenar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o estado médico de un paciente, o

(D) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o estado médico de un paciente.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de un ácido o base que sea tolerable para la administración a un paciente tal como un mamífero. Estas sales se pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan normalmente a partir de ácidos.

45 Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, los ácidos adípico, acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, xinafoico (1-hidroxi-2-naftoico), naftalen-1,5-disulfónico y similares.

50 El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o varias moléculas de un soluto, es decir un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de disolvente. Tales solvatos son generalmente sólidos cristalinos con una molar relación fundamentalmente fija de soluto y disolvente. Como ejemplos representativos de disolventes cabe citar agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y otros similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

55 Se apreciará que el término "o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo" pretende incluir todas las combinaciones de sales y solvatos, como por ejemplo un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I).

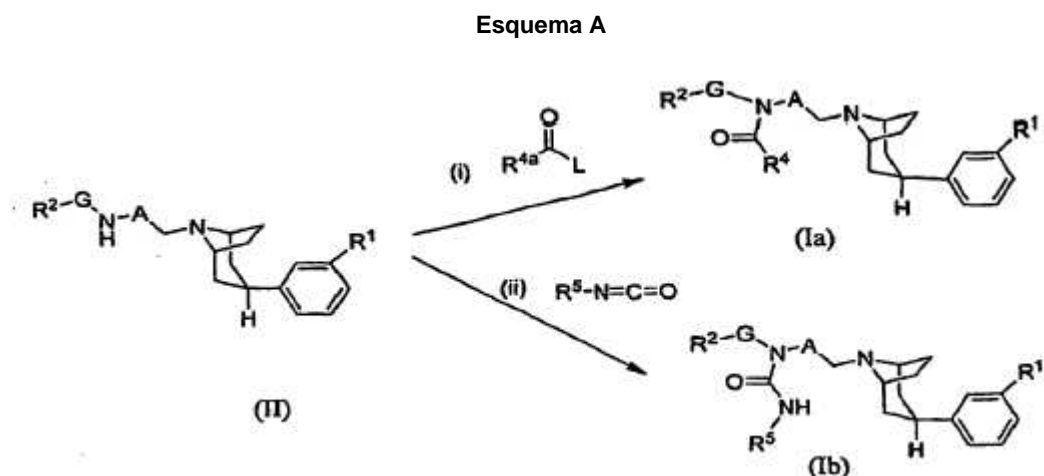
60 El término "grupo protector de amino" significa un grupo adecuado para evitar reacciones no deseadas en un nitrógeno aminico. Como ejemplos representativos de grupos protectores de amino cabe mencionar, sin limitarse a ellos, formal; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo tales como acetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxi-carbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; 65 grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares.

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales fácilmente disponibles con los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque los esquemas abajo indicados ilustran un aspecto particular de la presente invención, los expertos en la materia advertirán que todas las variantes de la presente invención se pueden preparar usando los métodos aquí descritos o empleando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos de los especialistas. También se apreciará que allí donde se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden usar otras condiciones de proceso, a no ser que se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar según los reactivos o disolventes empleados en particular, pero pueden ser establecidas por el especialista mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Asimismo, como es evidente para los especialistas, se pueden necesitar grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en el estado técnico. Por ejemplo, en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias allí citadas se describen numerosos grupos de protección, así como su introducción y extracción.

Según un método de síntesis los compuestos de la presente invención se preparan tal como muestra el esquema A. (Los sustituyentes y variables que aparecen en los siguientes esquemas tienen las definiciones proporcionadas arriba, a no ser que se indique otra cosa).



En el esquema A R^{4a} representa R^4 o una forma protegida de R^4 y L un grupo saliente, tal como cloro o bromo, o $\text{R}^{4a}\text{C(=O)-L}$ representa un grupo de ácido carboxílico o una sal de carboxilato. Por ejemplo, un reactivo útil para preparar un compuesto en el que R^4 sea $-\text{CH}_2\text{OH}$ es el cloruro de acetoxiacetilo, donde R^{4a} es $-\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_3$ y L es cloro. Cuando R^{4a} es una forma protegida de R^4 la reacción (i) incluye además una etapa de desprotección, aquí no representada. Para preparar un compuesto en que R^1 represente amino, en el intermedio (II) se usa preferiblemente un grupo amino protegido para R^1 y la secuencia de reacción incluye una etapa final de desprotección.

Las condiciones óptimas de la reacción (i) del esquema A para preparar los compuestos de la fórmula (Ia) pueden variar dependiendo de las propiedades químicas del reactivo $\text{R}^{4a}\text{C(=O)-L}$, como es bien sabido de los especialistas. Por ejemplo, cuando L es un halógeno saliente, tal como cloro, la reacción de (i) suele llevarse a cabo poniendo en contacto el intermedio (II) con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de un compuesto de fórmula $\text{R}^{4a}\text{C(=O)-L}$ en un diluyente inerte tal como el diclorometano, en presencia de un exceso de base, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y 6 equivalentes de bases tales como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. Como diluyentes inertes también son apropiados el 1,1,2,2-tetracloroetano, el tetrahydrofurano, la dimetilacetamida, y similares. La reacción se efectúa normalmente a una temperatura comprendida aproximadamente entre -50°C y 30°C durante aproximadamente un cuarto de hora hasta unas 16 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

Cuando el reactivo $\text{R}^{4a}\text{C(=O)-L}$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato la reacción de (i) suele llevarse a cabo poniendo en contacto el intermedio (II) con aproximadamente entre 1 y 5 equivalentes del ácido $\text{R}^{4a}\text{C(=O)OH}$ o de la sal de carboxilato, por ejemplo $\text{R}^{4a}\text{C(=O)OLi}$ en un diluyente y en presencia de un exceso de base, tal como se ha descrito arriba, y en presencia de aproximadamente entre 1 y 6 equivalentes de un agente activador tal como *N,N*-carbonyldiimidazol (CDI), *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-*l*-il)uronio hexafluorofosfato (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción se realiza normalmente a una temperatura comprendida entre unos 25°C y 100°C , durante aproximadamente 2 hasta 16 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente

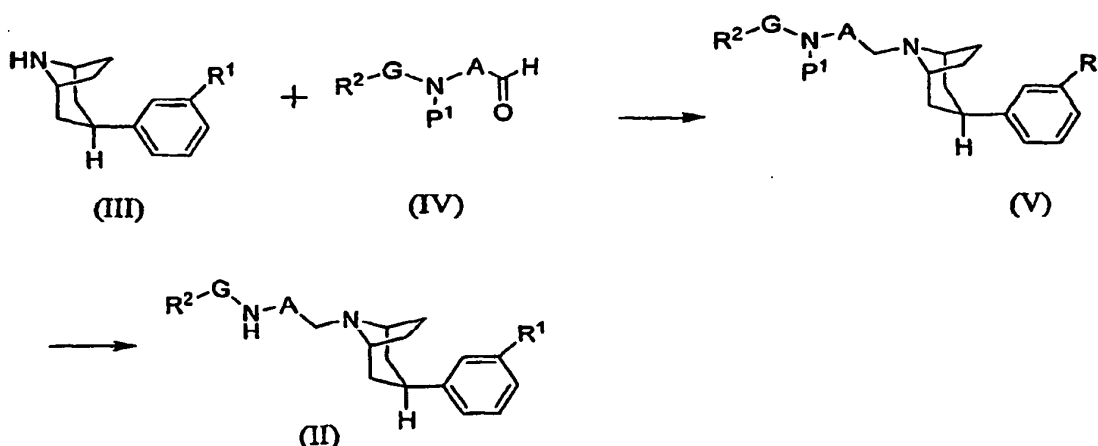
completada.

Tal como se describe en los siguientes ejemplos, se pueden preparar compuestos específicos de fórmula (Ia) por acoplamiento de un intermedio de fórmula (II) con reactivos alternativos tales como anhídridos cíclicos o un ácido dioxolancarboxílico.

La preparación de compuestos de urea de fórmula (Ib) está representada en la reacción (ii) del esquema A. la reacción se efectúa normalmente poniendo en contacto el intermedio (II) con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de un compuesto de isocianato $R^1-N=C=O$ en presencia de aproximadamente entre 3 y 6 equivalentes de una base como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se conduce usualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora hasta 16 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

En el esquema B1 se indica un procedimiento general para preparar un intermedio de fórmula (II), donde P1 representa un grupo amino-protector.

Esquema B1

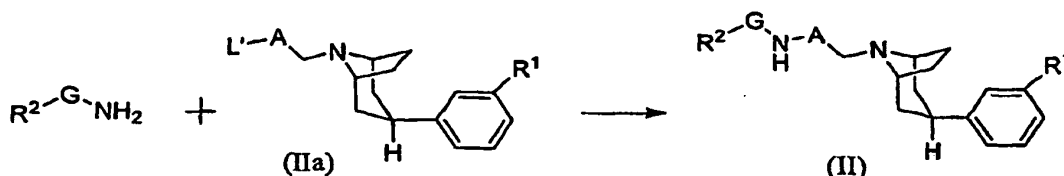


Un intermedio de fórmula (III), designado aquí como "feniltropano", se hace reaccionar por *N*-alquilación reductora con un aldehído de fórmula (IV) para dar un intermedio protegido (V) que se desprotege mediante procedimientos habituales para dar el intermedio (II).

La reacción inicial se lleva a cabo normalmente poniendo en contacto el intermedio (III) con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de un aldehído de fórmula (IV) en un diluyente adecuado, por lo general un diluyente inerte, en presencia de aproximadamente entre 0,9 y 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción se efectúa normalmente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, durante una media hora hasta unas 3 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada. Como diluyente inerte sirve el diclorometano y los enumerados anteriormente. Asimismo pueden emplearse alcoholes como el metanol o etanol. Los agentes reductores típicos incluyen triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico y cianoborohidruro sódico. El producto (V) se aísla por métodos corrientes. La desprotección de (V) se realiza por procedimientos estándar. Por ejemplo, cuando el grupo protector P1 es Boc, (V) suele tratarse con un ácido como el trifluoroacético para obtener el intermedio (II). En la reacción del Esquema B1 el intermedio (III) puede presentarse en forma de base libre o de sal. En este último caso puede emplearse en la reacción aproximadamente 1 equivalente de base.

En el esquema B2 se indica otro procedimiento general para preparar un intermedio de fórmula (II).

Esquema B2



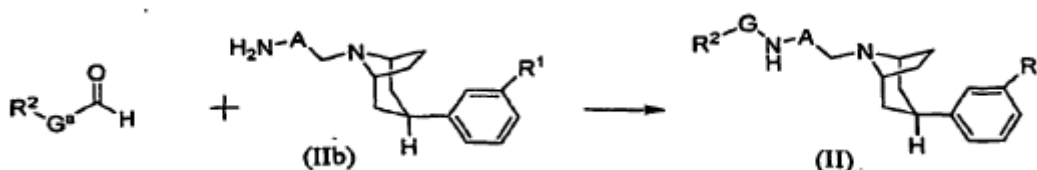
donde L' representa un grupo sulfonato saliente tal como mesilato o tosilato. La reacción suele efectuarse poniendo en contacto el intermedio (IIa) con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de la amina R^2-G-NH_2 en un diluyente inerte tal como dimetilformamida o un alcohol, en presencia de aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina o similar. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura

comprendida entre unos 25°C y 80°C, durante aproximadamente una media hora hasta unas 2 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

Los intermedios de fórmula (IIa) se pueden preparar mediante procedimiento estándar. Por ejemplo, un intermedio de fórmula (IIa) en el que L' sea mesilato se puede preparar del modo descrito en ejemplo 130. Un alcohol sustituido con halógeno de fórmula HO-A-CH₂-X, donde X es un halógeno, se hace reaccionar con feniltropano (III) para dar un alcohol intermedio, acoplado el HO-A-CH₂-X al nitrógeno del tropano, y luego con cloruro de metansulfonilo para obtener el intermedio (IIa).

10 En el esquema B3 se indica un tercer procedimiento para preparar los intermedios (II).

Esquema B3

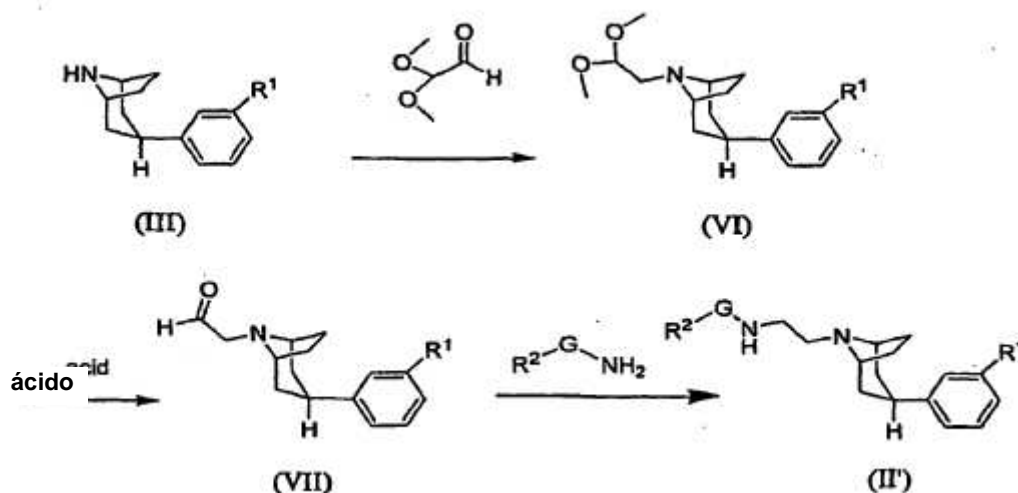


15 donde G^a se define tal manera que G^a-CH₂ corresponde a la variable G, es decir, G^a es alquilenilo C₁₋₃ o un enlace covalente. El intermedio (IIb) se hace reaccionar por N-alkilación reductora con el aldehído R²-G^a-C(O)H para dar el intermedio (II). La reacción se realiza normalmente en las condiciones descritas anteriormente para la N-alkilación de (III) en el esquema B1. El intermedio (IIb) se puede preparar por N-alkilación reductora de feniltropano (III) con un aldehído amino-protégido de la fórmula N(HP1)-A-C(O)H, seguida de una etapa de desprotección.

En otro procedimiento alternativo para la preparación del intermedio (II) se acopla un reactivo de ácido carboxílico con el feniltropano (III) en presencia de un agente de acoplamiento amídico, para formar una amida intermedia que luego se reduce para obtener el intermedio (II), tal como se describe abajo, por ejemplo, en la preparación 22.

En otro proceso alternativo, un intermedio de fórmula (II) en el que la variable A es metileno se prepara mediante el proceso del esquema C.

30 Esquema C

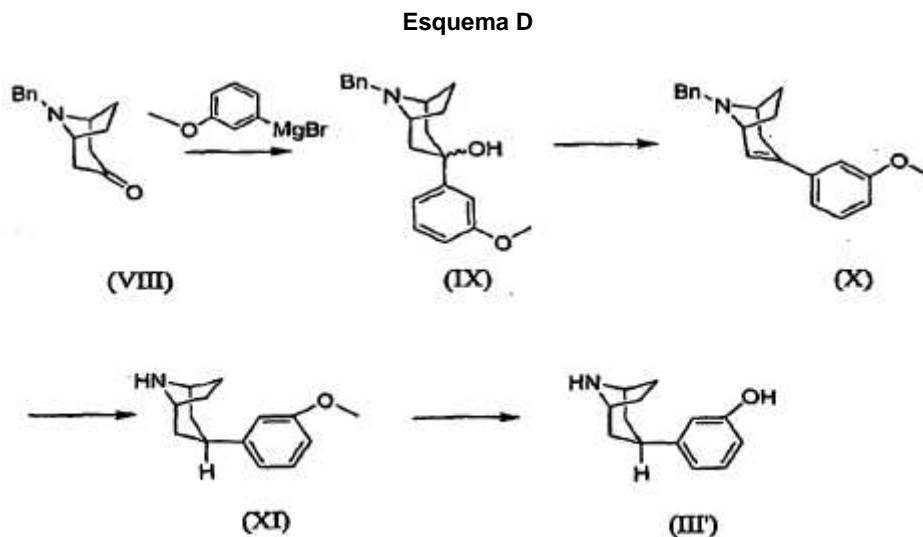


35 Como indica el esquema C, el intermedio (III) se hace reaccionar por N-alkilación reductora con dimetoxiacetaldehído, en las condiciones de reacción anteriormente descritas, para dar el intermedio acetálico (VI). A continuación el intermedio acetálico (VI) se hidroliza en una solución acuosa de ácido fuerte, por ejemplo HCl 3N o 6N, para dar el intermedio (VII) en forma de hidrocioruro. Esta reacción se efectúa normalmente a una temperatura comprendida entre unos 20°C y 40°C durante aproximadamente 3 hasta 72, hasta que la reacción esté prácticamente completada.

40 Por último la aminación reductora del intermedio (VII) con una amina de fórmula R²-G-NH₂ proporciona el intermedio de la fórmula (II'). Normalmente el aldehído (VII), en un diluyente inerte, se pone en contacto con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de amina, en presencia de aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de un agente reductor

y de un equivalente de base. La reacción se realiza habitualmente a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 2 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

Los intermedios (III) y (IV) se pueden preparar partiendo de materiales fácilmente disponibles. Por ejemplo, en el esquema D se indica un proceso para preparar el feniltropano (III') en el cual R¹ es hidroxilo.



donde Bn significa el grupo amino-protector bencilo. La tropanona protegida (VIII) se puede preparar por reacción de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con bencilamina y ácido 1,3-acetondicarboxílico en una solución acuosa ácida, en presencia de un agente tamponador, tal como se describe en la patente US 2005/0228014. (Véase también la patente 5.753.673).

Primero se añade tropanona (VIII) a una disolución de entre 1 y 2 equivalentes del reactivo de Grignard bromuro de 3-metoxifenil-magnesio en un diluyente inerte. La reacción se realiza normalmente a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0°C y 10°C y durante un tiempo aproximado de 1 a 3 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada. La transmetalación del reactivo de Grignard, a partir de magnesio a cerio por reacción con una cantidad equivalente de cloruro ceroso antes del uso, es conveniente para obtener un buen rendimiento del intermedio (IX). El sustituyente hidroxilo del intermedio (IX) se eliminó mediante tratamiento con disolución acuosa de HCl 6 N, para dar el hidrocloreto del intermedio (X). Esta reacción se efectúa normalmente a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50°C y 100°C, durante un tiempo aproximado de 1 a 3 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

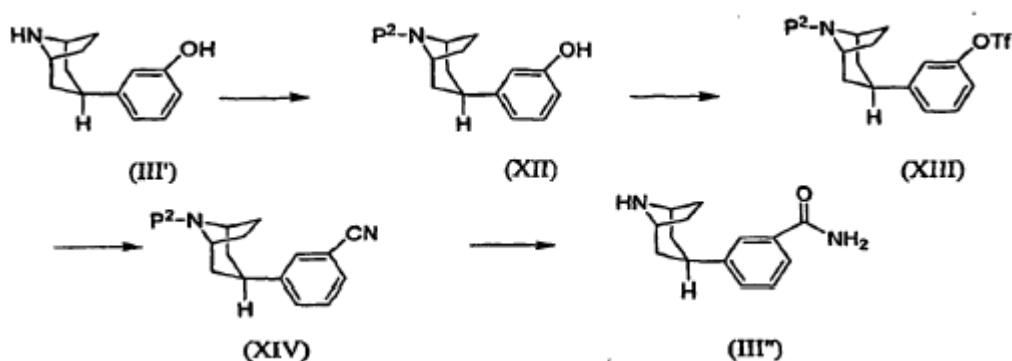
La hidrogenación del intermedio (X) satura el doble enlace del fragmento de alqueno y elimina el grupo protector bencilo, dando el intermedio (XI). En general la reacción se lleva a cabo exponiendo la sal HCl de (X) en etanol a una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. Por último se eliminó el grupo metilo del intermedio (XI), poniendo en contacto una solución enfriada del intermedio (XI) en un diluyente inerte con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de tribromuro de boro, bromuro de hidrógeno o tricloruro de boro. La reacción se realiza normalmente a una temperatura comprendida aproximadamente entre -80°C y 0°C, durante unas 12 a 36 horas, o hasta que la reacción esté prácticamente completada. Como alternativa el intermedio (XI) se puede aislar como sal de hidrocloreto, la cual se trató con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de ácido bromhídrico acuoso para dar el feniltropano intermedio (III').

El intermedio (III') se puede aislar en forma de base libre o como hidrobromuro, usando procedimientos corrientes. La cristalización del hidrobromuro produce el intermedio (III') con gran estereoespecificidad en configuración *endo* (relación *endo* a *exo* mayor de 99,1:0,8).

Tal como se describe en los siguientes ejemplos, se pueden realizar ciertas variaciones del proceso anterior para preparar el intermedio (III'). Por ejemplo, se pueden utilizar diferentes reactivos para eliminar el hidroxilo de (IX) y obtener el intermedio (X), el cual puede aislarse en forma de base libre o de sal. En otra secuencia alternativa del proceso el tratamiento del intermedio (IX) con tribromuro de boro o HBr elimina el grupo metilo, ya que elimina el sustituyente hidroxilo.

En el esquema E se indica un proceso para preparar el intermedio (III), en el cual la variable R¹ es -C(O)NH₂ y como material de partida se emplea (III').

Esquema E



5 donde-OTf representa trifluorometansulfonato (comúnmente triflato) y P² un grupo amino-protector.

Por ejemplo, cuando se usa Boc como grupo protector, primero se hace reaccionar el feniltropano (III'), normalmente con 1 equivalente de dicarbonato de di-*tert*-butilo (comúnmente Boc₂O), para dar el intermedio protegido con Boc (XII). Los reactantes suelen enfriarse aproximadamente a 0°C y luego se dejan calentar hasta temperatura ambiente durante un período de entre unas 12 y 24 horas. Cuando se usa trifluoroacetilo como grupo protector, (III') suele hacerse reaccionar con unos 2 equivalentes de anhídrido trifluoroacético, para formar el intermedio protegido (XII). A continuación el intermedio (XII), en un diluyente inerte, se pone en contacto con un ligero exceso, por ejemplo 1,1 equivalentes, de cloruro de trifluorometansulfonilo, en presencia de aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de base, para dar el intermedio (XIII), que puede aislarse por métodos corrientes. Por reacción de (XIII) con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de metal de transición se obtiene el intermedio (XIV). Esta reacción se realiza normalmente a una temperatura comprendida entre unos 60°C y 120°C, bajo una atmósfera inerte, durante aproximadamente 2 a 12 horas o hasta que la reacción esté prácticamente completada.

Por último el nitrilo intermedio (XIV) se hidroliza y desprotege para obtener la carboxamida intermedia (III''). Usualmente en esta reacción, cuando P² es Boc, el intermedio (XIV) se pone en contacto en un disolvente ácido, como por ejemplo, ácido trifluoroacético, con aproximadamente entre 4 y 6 de equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. Normalmente la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre unos 50°C y 80°C durante unas 8 a 24 horas o hasta que la reacción esté prácticamente completada. El producto suele aislarse en forma de base libre. Como alternativa la conversión de (XIV) a (III'') se realiza en dos pasos, hidrolizando primero el sustituyente nitrilo del intermedio (XIV) a carboxamida por reacción con carbonato potásico y peróxido de hidrógeno y eliminando luego el grupo protector Boc por tratamiento con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

Quando se usa un grupo protector de trifluoroacetilo el nitrilo intermedio se hidroliza primero a carboxamida en ácido sulfínico concentrado, tal como se ha descrito arriba. La extinción de la reacción de hidrólisis por adición de una base también elimina el grupo protector. El producto suele aislarse en forma de hidrocioruro. No obstante en los ejemplos siguientes se describe otra secuencia de reacción alternativa, en la cual se usa un intermedio de cianofeniltropano protegido.

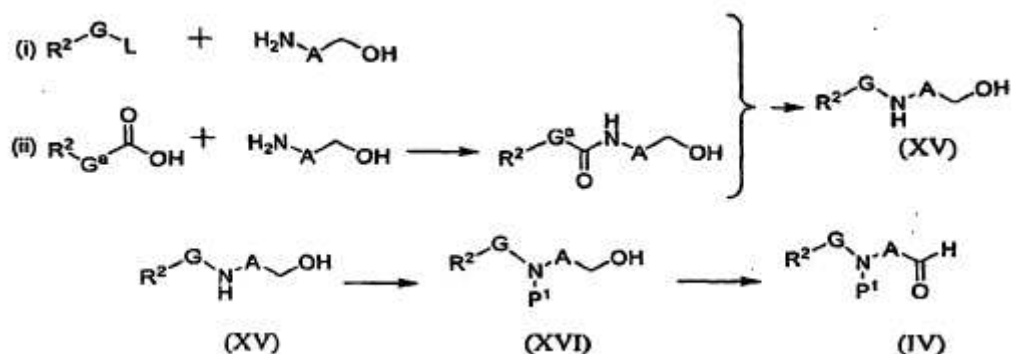
Un intermedio de fórmula (III) en el que R¹ sea NHS(O)₂R^c se puede preparar a partir del intermedio (XIII) del esquema E. Tal como se describe, por ejemplo, en la preparación 23 más abajo, un intermedio de fórmula (III) en el que R¹ represente NHS(O)₂CH₃ se puede preparar por reacción del intermedio (XIII) con benzofenonimina en presencia de un catalizador de paladio para obtener un intermedio de 8-azabicyclooctano con sustitución 3-aminofenilo protegido, el cual, a su vez, se hace reaccionar con cloruro de metansulfonio para preparar un intermedio protegido en el que R¹ es -NHS(O)₂CH₃. Después se eliminó el grupo protector por métodos convencionales, para obtener el intermedio de fórmula (III).

El triflato intermedio sustituido (XIII) también sirve de material de partida en la preparación de otros productos intermedios clave para los compuestos de la presente invención. Un intermedio de fórmula (III) en el que R¹ sea el éster

-C(O)OR^a - donde R^a es alquilo C₁₋₃ - se puede preparar mediante la carbonilación de (XIII) catalizada por paladio en presencia de un disolvente alcohólico R^aOH, seguida de una etapa de desprotección. El intermedio (III) en el que R¹ es el ácido -C(O)OH se puede obtener por hidrólisis de la forma protegida del intermedio (III) en que R¹ es el éster, en presencia de una base inorgánica, y posterior desprotección. La reducción del intermedio ácido protegido, usando por ejemplo un agente reductor como el borohidruro sódico, puede dar el intermedio de la fórmula (III) en el que R¹ es -CH₂OH tras la desprotección.

Los intermedios de fórmula (IV) empleados en el esquema B1 se puede preparar a partir de un alcohol de fórmula (XV), tal como se indica en el esquema F.

Esquema F



5

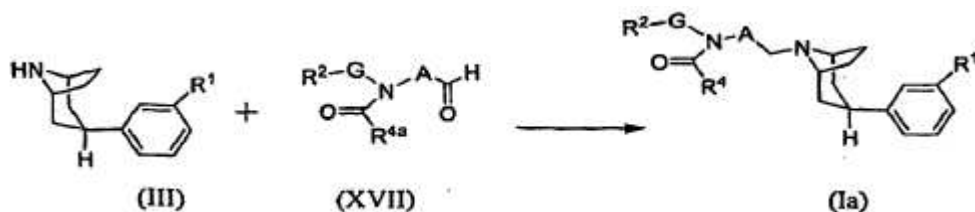
donde G^a se define de manera que G sea G^a-CH_2 y L es un grupo saliente. El alcohol (XV) se puede preparar por el proceso de reacción (i) en que un alcohol de fórmula $H_2N-A-CH_2-OH$ se hace reaccionar con un haluro de alquilo sustituido de fórmula R^2-G-L en condiciones similares a las descritas para la reacción del esquema B2. El alcohol (XV) también se puede preparar por el proceso de reacción (ii) en condiciones de acoplamiento típicamente ácidas, tal como se ha descrito anteriormente, para formar la amida intermedia, la cual se reduce, por ejemplo, mediante un proceso reductor con borano, para dar un alcohol intermedio de fórmula (XV). A continuación, añadiendo un grupo amino-protector por procedimientos convencionales se forma el intermedio (XVI), el cual se oxida para obtener un intermedio de fórmula (IV). El intermedio (IV) se puede preparar y conservar como un aducto de bisulfito, del cual se desprende el aldehído antes de su uso.

15

En un proceso alternativo para preparar los compuestos de la presente invención de fórmula (Ia) el intermedio de feniltropano (III) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (XVII)

20

Esquema G



25

en condiciones similares a las descritas para la reacción inicial del esquema B1. Cuando R^{4a} es una forma protegida de R^4 tiene lugar una etapa final de desprotección para dar el compuesto (Ia). El intermedio (XVII) se puede preparar por reacción del alcohol (XV) con el reactivo $R^{4a}C(O)-L$, para añadir añadir- $C(O)R^{4a}$ al nitrógeno de (XV), oxidando luego el alcohol resultante al aldehído (XVII). Los compuestos de urea de la presente invención de fórmula (Ib) se pueden preparar por procesos análogos a los indicados en el esquema G.

30

En los ejemplos siguientes se describen más detalles sobre las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la presente invención o sus correspondientes intermedios.

35

Por tanto, en un aspecto del método, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o derivado protegido del mismo, que consiste en (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con (i) un compuesto de fórmula $R^{4a}C(O)-L$ o con (ii) un compuesto de fórmula $R^5-N=C=O$, o (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XVII), eliminando opcionalmente el grupo o los grupos protectores de R^{4a} , para obtener un compuesto de fórmula (I), o una sal o derivado protegido del mismo.

40

En distintos aspectos la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en que las variables R^1 , R^2 , G y A toman cualquiera de los valores descritos en aspectos de la presente invención revelados arriba. En concreto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en que R^1 es ciclohexilo o fenilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos halógenos, G es $-CH_2-$ y A es $-CH_2-$. Además, en otro aspecto específico, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III) en el que R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$ o en el que R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$.

45

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la presente invención se administran normalmente a un paciente en forma de composición o formulación farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable, incluyendo sin limitarse a ellas, las vías oral, rectal, vaginal, nasal, inhalativa, tópica (incluyendo transdérmica) y las formas de administración parenteral.

Por tanto, en uno de sus aspectos compositivos, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Si se desea, estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se habla de composiciones el "compuesto de la presente invención" también puede designarse aquí como "agente activo". Tal como se usa aquí, el término "compuesto de la presente invención" pretende incluir los compuestos de la fórmula (I) y también las especies comprendidas en la fórmula (I'). Además "compuesto de la presente invención" incluye las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto, a no ser que se indique otra cosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen normalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo general dichas composiciones farmacéuticas contendrán 0,1 a 95% en peso aproximadamente del agente activo, con preferencia de 5 a 70% en peso aproximadamente, y con mayor preferencia de 10 a 60% en peso del agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección concreta de un vehículo o excipiente, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá de la forma de administración empleada para tratar a un paciente en particular o del tipo de estado médico o enfermedad. En este sentido la preparación de una composición farmacéutica adecuada a un modo particular de administración cae dentro del alcance de los especialistas en técnicas farmacéuticas. Además los vehículos o excipientes empleados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención están disponibles en el comercio. A modo de ilustración, las técnicas convencionales de formulación están descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* [Ciencia y práctica farmacéutica], 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000), y en HC Ansel y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* [Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos], 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

Como ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables cabe citar, sin limitarse a ellos, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como los de maíz y patata; celulosas tales como la celulosa macrocristalina, y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites como los de cacahuete, semilla de algodón, cártamo, sésamo, oliva, maíz, soja; glicoles tales como propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato y otras sustancias no tóxicas compatibles utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan habitualmente mezclando a fondo e íntimamente, o combinando, el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con uno o más ingredientes opcionales. Después la mezcla uniforme resultante se puede conformar o cargar en tabletas, cápsulas, píldoras y similares, empleando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se envasan preferiblemente en forma de dosis unitarias. El término "forma de dosis unitarias" se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad prefijada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea sola o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, estas formas de dosis unitarias pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares, o envases unitarios adecuados para la administración parenteral.

En una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, comprimidos, grageas, polvos, gránulos, o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite-en-agua o agua-en-aceite, o como un elixir o jarabe, y similares; de modo que cada una de estas formas contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención formuladas como dosis sólidas de administración oral (es

decir en forma de cápsulas, tabletas, píldoras y similares) comprenderán normalmente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcional o alternativamente estas formas de dosificación sólidas también pueden incluir: cargas o diluyentes tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglomerantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, poli(vinilpirrolidona), sacarosa y/o goma acacia; humectantes tales como glicerina; disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de tapioca o patata, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; retardantes de disolución tales como parafina; acelerantes de absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerina; absorbentes tales como caolín y/o bentonita; lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; colorantes, y agentes tamponadores.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener agentes de liberación, humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Como ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables cabe citar: antioxidantes hidrosolubles ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes liposolubles como palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares y quelantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los agentes de recubrimiento de tabletas, cápsulas, píldoras y similares incluyen aquellos que se usan para recubrimientos entéricos, como el acetato-ftalato de celulosa, el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros de ácido metacrílico con metacrilatos, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetilcelulosa, el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden formular para que el agente activo se libere de forma lenta o controlada, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y se pueden formular de manera que liberen el principio activo sólo, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de forma retardada. Como ejemplos de composiciones inclusivas utilizables cabe citar las sustancias poliméricas y las ceras. El agente activo también puede hallarse en forma microencapsulada, si es preciso, con uno o varios de los excipientes arriba descritos.

Las formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, micro-emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden normalmente el agente activo y un diluyente inerte, como por ejemplo agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (especialmente de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfúlico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral (p.ej. por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo va normalmente mezclado con un vehículo adecuado a la administración parenteral, incluyendo, por ejemplo, disoluciones acuosas estériles, suero fisiológico, alcoholes de bajo peso molecular como el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes, agentes tamponadores o dispersantes. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación o calor.

Alternativamente las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan para ser administradas por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración inhalativa estarán normalmente en forma de aerosol o en polvo. En general dichas composiciones se administran mediante dispositivos bien conocidos, tales como un inhalador de dosis graduadas, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

Para administrarlas por inhalación mediante un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenderán normalmente el ingrediente activo y un propelente idóneo, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. Además la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (por ejemplo de gelatina) que lleva un compuesto de la presente invención y un polvo adecuado para usar con un inhalador de polvo. Las bases en polvo adecuadas incluyen, por ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica empleando sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con

potenciadores de penetración, tales como propilenglicol, polietilenglicol-monolaurato, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarse a un parche o sistema de administración similar. Si se desea, en dichas composiciones transdérmicas se pueden usar excipientes adicionales tales como gelificantes, emulsionantes y tampones.

- 5 Si se desea, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En esta forma de ejecución se mezcla físicamente un compuesto de la presente invención con el otro agente terapéutico, para formar una composición que contenga ambos agentes, o bien cada agente se halla en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente de forma simultánea o sucesiva.
- 10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I se pueden combinar con el segundo agente terapéutico utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una composición que comprenda un compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico. Asimismo los agentes terapéuticos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula I, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de ejecución los
- 15 componentes de la composición suelen mezclarse o combinarse para crear una mezcla física. La mezcla física se administra luego en cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de las vías aquí descritas. Como alternativa los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de su administración al paciente. En esta forma de ejecución los agentes no se mezclan físicamente antes de la administración, pero se administran simultáneamente o en distintos momentos como composiciones aparte. Dichas composiciones se pueden envasar
- 20 por separado, o juntas en forma de kit. Los dos agentes terapéuticos del kit se pueden administrar por la misma vía o por diferentes vías de administración.

Como segundo agente terapéutico se puede usar cualquiera que sea compatible con los compuestos de la presente invención. En combinación con los compuestos de presente invención se pueden emplear, concretamente, agentes procinéticos que actúen por otros mecanismos distintos al antagonismo de los receptores opioides mu. Por ejemplo, agonistas del receptor 5-HT₄ tales como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxil- $\{$ (1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il $\}$ amida, 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxil- $\{$ (1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il $\}$ amida o 4-(4- $\{$ [(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)amino]metil $\}$ -piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de metilo se puede usar como segundo agente terapéutico.

25

30

Otros agentes procinéticos útiles incluyen, sin limitarse a ellos, agonistas del receptor 5-HT₃ (p.ej. pumosestrag), antagonistas del receptor 5-HT_{1A} (p.ej. AGI 001), ligandos alfa-2-delta (p.ej. PD-217014), abridores del canal de cloruro (p.ej. lubiprostona), antagonistas de la dopamina (p.ej. itoprida, metoclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (p.ej. baclofeno, AGI 006), agonistas de opioides kappa (p.ej. asimadolina), los antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (p.ej. acotiamida), agonistas de motilina (p.ej. mitemcinal), activadores de guanilato ciclasa (p.ej. MD-1100) y los agonistas de la grelina (p.ej. Tzp 101, RC 1139).

35

Además los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes terapéuticos opioides. Tales agentes opioides incluyen, sin limitarse a ellos, morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y heroína.

40

En el estado técnico se conocen numerosos ejemplos de tales agentes terapéuticos, los cuales se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención. El o los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en cantidades terapéuticamente efectivas, es decir, en cualquier cantidad capaz de producir un efecto terapéutico beneficioso cuando se administra conjuntamente con un compuesto de la presente invención. Las dosis adecuadas de los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la presente invención están comprendidas normalmente en el intervalo de unos 0,05 µg/día hasta unos 100 mg/día.

45

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

50

Los siguientes ejemplos describen composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

55 *Ejemplo de formulación A: cápsulas de gelatina dura para administración oral*

Se mezcla a fondo un compuesto de la presente invención (50 g) con lactosa secada por pulverización (200 g) y estearato de magnesio (10 g). La composición resultante se introduce en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

60

Ejemplo de formulación B: cápsulas de gelatina dura para administración oral

Se mezcla a fondo un compuesto de la presente invención (20 g), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) y luego se pasa a través de un tamiz de malla U.S. n.º 45. La composición resultante se introduce en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

65

Ejemplo de formulación C: cápsulas de gelatina para administración oral

Se mezcla a fondo un compuesto de la presente invención (10 g) con polioxietilensorbitán monooleato (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y luego se introduce en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

5

Ejemplo de formulación D: tabletas para administración oral

Un compuesto de la presente invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan por un tamiz U.S. de malla nº 45 y se mezclan a fondo. El polvo resultante se mezcla con una solución de polivinilpirrolidona (al 10% en peso en agua, 4 mg) y esta mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. de malla nº 14. El granulado resultante se seca a 50-60°C y se pasa por un tamiz U.S. de malla nº 18. Luego se añade al granulado carboximetilalmidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), previamente pasados por un tamiz U.S. de malla nº 60. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para producir una tableta de 100 mg de peso.

10

15

Ejemplo de formulación E: tabletas para administración oral

Se mezcla a fondo un compuesto de la presente invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirogénico (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) y luego se comprime para formar tabletas (440 mg de composición por tableta).

20

Ejemplo de formulación F: tabletas monoentalladas para administración oral

Se mezcla a fondo un compuesto de la presente invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg) y luego se comprime para formar tabletas monoentalladas (215 mg de composición por tableta).

25

Ejemplo de formulación G: suspensión para administración oral

Se mezclan los siguientes ingredientes para formar una suspensión de administración oral que contiene 100 mg de principio activo por 10 ml de suspensión:

30

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la presente invención	0,1g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo de formulación H: suspensión de polvo seco

Se mezcla un compuesto micronizado de la presente invención (1 mg) con lactosa (25 mg) y luego se introduce en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra con un inhalador de polvo.

35

Ejemplo de formulación J: formulación inyectable

Se mezcla un compuesto de la presente invención (0,1 g) con solución tampón de citrato sódico 0,1 M (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N o con hidróxido sódico acuoso 1 N. Luego se añade suero fisiológico estéril en tampón de citrato para llegar a un volumen total de 20 ml.

40

Se entiende que cualquier forma de los compuestos de la presente invención (es decir base libre, sal o solvato farmacéutico) apropiada para el modo particular de administración es utilizable en las composiciones farmacéuticas arriba citadas.

45

Utilidad

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la presente invención son antagonistas de los receptores opioides mu y por tanto cabe esperar que sean útiles para tratar estados médicos mediados por receptores opioides mu o relacionados con la actividad de los mismos, es decir estados médicos que mejoran mediante el tratamiento con un antagonista de los receptores opioides mu. En concreto es de esperar que los compuestos de la presente invención

50

sean útiles para el tratamiento de los efectos adversos asociados al uso de analgésicos opioides, es decir, síntomas como estreñimiento, disminución del vaciado gástrico, dolor abdominal, hinchazón, náusea, y reflujo gastroesofágico, designados en conjunto como disfunción intestinal inducida por opioides. También cabe esperar que los antagonistas de los receptores opioides mu de la presente invención sirvan para tratar el íleo postoperatorio, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal que ocurre tras la cirugía abdominal u otras intervenciones. Además se ha indicado que los compuestos antagonistas de los receptores opioides mu se pueden emplear para contrarrestar las náuseas y vómitos inducidos por opioides. Asimismo, los antagonistas de los receptores opioides mu con cierta capacidad de penetración central pueden ser útiles en el tratamiento de la dependencia o adicción a los estupefacientes, al alcohol o al juego, o en la prevención, tratamiento y/o mejora de la obesidad.

Como los compuestos de la presente invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos animales, es de esperar que sean útiles para el tratamiento de trastornos del tracto GI causados por reducción de la motilidad en los mamíferos, incluyendo humanos. Como trastornos de la motilidad GI cabe mencionar, por ejemplo, el estreñimiento crónico, el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (C-IBS), la gastroparesia diabética e idiopática y la dispepsia funcional.

En un aspecto, por tanto, la presente invención es aplicable a un método para incrementar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, que consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contenga un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención.

Cuando se usen para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros estados mediados por receptores opioides mu, los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral en una dosis única o en varias dosis al día, aunque también se pueden utilizar otras formas de administración. Por ejemplo, en caso de usarlos concretamente para tratar el íleo postoperatorio, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total diaria administrada será establecida normalmente por un médico en virtud de las circunstancias importantes, incluyendo el estado a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto concreto administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las dosis adecuadas para el tratamiento de los trastornos de motilidad reducida del tracto GI o de otros trastornos mediados por receptores opioides mu variarán aproximadamente desde 0,0007 hasta 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 0,0007 hasta 1,4 mg/kg/día. Para un humano medio de 70 kg de peso serían aproximadamente entre 0,05 y 100 mg diarios de agente activo.

En un aspecto de la presente invención los compuestos de la misma se utilizan para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides. Cuando se usen para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral en una dosis única o en varias dosis al día. Las dosis para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides serán preferiblemente de unos 0,05 a 100 mg diarios.

En otro aspecto de la presente invención los compuestos de la misma se utilizan para tratar el íleo postoperatorio. Cuando se empleen para tratar el íleo postoperatorio los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral o intravenosa en una dosis única o en varias dosis al día. Las dosis para tratar el íleo postoperatorio serán preferiblemente de unos 0,05 a 100 mg diarios.

La presente invención también es aplicable a un método para tratar un mamífero que tenga una enfermedad o un estado relacionado con la actividad de los receptores opioides mu, el cual consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la presente invención.

Tal como se ha descrito arriba los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores opioides mu. Por tanto la presente invención también es aplicable a un método para antagonizar un receptor opioide mu en un mamífero, que consiste en administrar un compuesto de la presente invención al mamífero.

Los antagonistas de receptores opioides mu de la presente invención se administran opcionalmente en combinación con otro agente o agentes terapéuticos, sobre todo en combinación con agentes procinéticos que actúan a través de mecanismos no opioides mu. Por consiguiente, en otro aspecto, los métodos y las composiciones aquí descritos comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

Además los compuestos de la presente invención también son útiles como herramientas de investigación o estudio de sistemas o muestras biológicas que tienen receptores opioides mu o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptores opioides mu. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga receptores opioides mu puede emplearse en estos estudios, los cuales pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativas, apropiadas para dichos estudios, incluyen, de manera no exclusiva, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas,

conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de poner en contacto un sistema o muestra biológica que comprenda un receptor opioide μ con un compuesto de la presente invención se determinan mediante procedimientos y equipos convencionales, tales como el ensayo de unión a radioligandos y el análisis funcional aquí descrito u otros ensayos funcionales conocidos del estado técnico. Estos ensayos funcionales incluyen, sin limitarse a ellos, cambios en el adenosín-monofosfato cíclico (AMPC) intracelular mediados por ligandos, cambios en la actividad del enzima adenilil ciclasa mediados por ligandos, cambios en la incorporación de análogos de guanosín-trifosfato (GTP) mediados por ligandos, tales como [S^{35}]GTP γ S (guanósín-5'-O-(γ -tio)trifosfato) o GTP-Eu, en membranas aisladas, por intercambio de análogos de GTP con análogos de GDP catalizado por receptores, y cambios en los iones calcio intracelulares libres mediados por ligandos. Una concentración de un compuesto de la presente invención adecuada para estos estudios oscila en general entre 1 nanomolar y 500 nanomolar aproximadamente.

Cuando se emplean compuestos de la presente invención como medio de investigación para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad como receptores opioides μ , los datos de fijación o los datos funcionales de un compuesto de ensayo o de un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de fijación al receptor opioide μ o con los datos funcionales de un compuesto de la presente invención para identificar los compuestos de ensayo que tengan mayor actividad fijadora o funcional, si es el caso. Este aspecto de la presente invención incluye como formas de ejecución separadas tanto la generación de datos comparativos (empleando los ensayos adecuados), como el análisis de los datos de la prueba, a fin de identificar los compuestos de ensayo que sean de interés.

Entre otras propiedades se ha encontrado que los compuestos de la presente invención muestran una unión potente a los receptores opioides μ y poco o ningún agonismo en los análisis funcionales de receptores μ . Por consiguiente los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas de los receptores opioides μ . Además se ha demostrado en modelos animales que los compuestos de la presente invención tienen una actividad predominantemente periférica, comparada con la actividad en el sistema nervioso central. Por tanto cabe esperar que estos compuestos puedan revertir la reducción de la motilidad gastrointestinal inducida por opioides, sin interferir en los efectos beneficiosos centrales de la analgesia. Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la presente invención, se puede demostrar con varios ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos de los especialistas. En los siguientes ejemplos se describen detalladamente ensayos representativos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos se ofrecen para ilustrar la presente invención, y de ninguna manera deben interpretarse como limitativos de su alcance. En los siguientes ejemplos las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes, a no ser que se indique otra cosa. Las abreviaturas no definidas abajo tienen el significado generalmente aceptado.

Boc =	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
(Boc) $_2$ O =	di- <i>tert</i> -butil-dicarbonato
DABCO =	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, trietilendiamina
DCM =	diclorometano
DIPEA =	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA =	dimetilacetamida
DMAP =	dimetilaminopiridina
DMF =	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO =	dimetilsulfóxido
EtOAc =	acetato de etilo
EtOH =	etanol
HATU =	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
MeCN =	acetónitrilo
MeOH =	metanol
MeTHF =	2-metiltetrahidrofurano
MTBE =	<i>tert</i> -butilmetil-éter
PyBop =	benzotriazol-1-iloxitripirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato
TFA =	ácido trifluoroacético
THF =	tetrahidrofurano

Los reactivos (incluyendo las aminas secundarias) y los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, si no se indica lo contrario. El seguimiento de las mezclas reactivas se realizó por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alta resolución (análoga a HPLC) y espectrometría de masas, cuyos detalles se indican abajo separadamente en los ejemplos de reacción concretos. Las mezclas reactivas se trataron de la forma descrita específicamente en cada reacción; normalmente se purificaron por extracción y otros métodos tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y precipitación. Además las mezclas reactivas se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa: abajo se describe un protocolo general. Los

productos de reacción se identificaron rutinariamente por espectrometría de masas y RMN- H^1 . Para la medición por RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD_3OD , $CDCl_3$ o $DMSO-d_6$) y los espectros RMN- H^1 se obtuvieron con un aparato Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación de los compuestos por espectrometría de masas se llevó a cabo mediante un método de ionización por electrospray (ESMS), con un aparato Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o con un aparato Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1100 LC/MSD.

Preparación 1: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

10 a. Preparación de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

Una mezcla de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (20,5 g, 155,1 mmoles), agua (42,5 ml) y HCl concentrado (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante unos 30 minutos. A esta mezcla en agitación se añadió sucesivamente agua (62,5 ml), una solución premezclada de bencilamina (17,9 ml, 162,9 mmoles), agua (87,5 ml) y HCl concentrado (23 ml), una solución premezclada de ácido 1,3-acetondicarboxílico (25 g) y agua (100 ml) y una solución de Na_2HPO_4 (16,5 g) en agua (50 ml). La mezcla resultante se ajustó a un pH de 4 a 5 con NaOH acuoso al 40% y se agitó por la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl concentrado y se calentó a 85°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se alcalinizó con NaOH acuoso al 20%, se saturó con cloruro sódico sólido y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite oscuro que se purificó por cromatografía en columna flash. El producto se eluyó con 20% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite amarillento (16,17 g).

25 b. Preparación de 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (7,28 g, 33,8 mmoles) en THF seco (113 ml) se enfrió hasta -78°C en atmósfera de nitrógeno. A esta solución fría se añadió una disolución 1,0 M de bromuro de 3-metoxifenil-magnesio en THF (44 ml) a través de un embudo de dosificación. La mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante unos 20 minutos. La reacción se enfrió a 0°C y se agregó más bromuro de 3-metoxifenil-magnesio (30 ml, 30,0 mmoles) en THF. La reacción se calentó de nuevo a temperatura ambiente tras la adición y se agitó durante 30 minutos. La reacción se paró con cloruro amónico saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con 5% (200 ml), 10% (200 ml), 15% (200 ml), 20% (200 ml), 30% (200 ml) y 100% de acetato de etilo hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite amarillento claro (4,0 g). Se recuperó material de partida (3,87 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}NO_2$: 324,20; encontrado: 324,5.

40 c. Preparación de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol

A una solución de 8-bencil-3-endo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (4,65 g, 14,4 mmoles) en diclorometano (70 ml) a 0°C se le añadió tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (28 ml). La mezcla resultante se agitó una hora a 0°C y luego se dejó subir a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla reactiva se concentró y se coevaporó con metanol tres veces. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (20 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (4,6 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{21}NO$: 292,17; encontrado: 292,3.

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

A una disolución de la sal de TFA del 3-(8-bencil-8-azabicyclo [3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol (2,0 g) en etanol (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (50% en peso de agua, 20% p/p de carbono, 800 mg). La suspensión resultante se desgasificó y se trató durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (1,2 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO$: 204,14; encontrado, 204,3.

55 Preparación 2: Síntesis de 3-endo-[8-(2-bencilamino-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

a. Preparación de 3-endo-[8-(2,2-dimetoxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

A una suspensión agitada de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (2,0 g, 6,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (814 mg, 6,3 mmoles), 2,2-dimetoxiacetaldehído (1,31 g, 12,6 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (1,73 g, 8,19 mmoles). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificarlo. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}NO_3$: 292,19; encontrado: 292,3.

b. Preparación de [3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-acetaldehído

El producto oleoso de la etapa anterior se trató con HCl acuoso 6 N (30 ml) a temperatura ambiente durante dos días. Los disolventes se eliminaron al vacío. Luego el residuo se disolvió en agua y se liofilizó para dar intermedio del epígrafe en forma de su sal de HCl (1,3 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₉NO₂: 246,15; encontrado: 246,1.

c. Síntesis de 3-endo-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

A una solución agitada de la sal de HCl del [3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-acetaldehído (384 mg, 1,36 mmoles) en diclorometano (4,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (374 mg, 1,76 mmoles), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (176 mg, 1,36 mmoles) y bencilamina (175 mg, 1,63 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la reacción se paró con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de bis-TFA (191 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₈N₂O: 337,23; encontrado: 337,3.

Preparación 3:

20 Siguiendo la etapa c del método de preparación 2 y sustituyendo la bencilamina por el reactivo amínico apropiado, para, se prepararon las sales de bis-TFA de los compuestos siguientes:

3-endo-[8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₄N₂O 343,28; encontrado: 343,5.

25 3-endo-[8-[2-(3-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇FN₂O: 355,22; encontrado: 355,5.

3-endo-[8-[2-(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆F₂N₂O: 373,21; encontrado: 373,3.

3-endo-[8-[2-(4-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇FN₂O: 355,22; encontrado: 355,3.

30 3-endo-[8-[2-(4-clorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇ClN₂O: 371,19; encontrado: 371,4.

Preparación 4: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

35 a. Preparación de trifluorometansulfonato de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo

A una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (12,8 g, 59,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una disolución de hexametildisilazano sódico (77 ml, 77,4 mmoles) 1,0 M en THF. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante treinta minutos antes de agregar una solución de *N*-feniltrifluorometansulfonimida (PhNHTf₂) (25 g, 69,9 mmoles) en THF (100 ml). Pasados unos cuarenta minutos la cromatografía en capa fina indicó que la reacción no era completa. Se añadió más PhNHTf₂ (2,0 g) en THF. Al cabo de 30 minutos la reacción se paró con cloruro amónico saturado. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó dos veces con cloruro amónico saturado, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash y se eluyó con 0% (500 ml), 5% (500 ml), 10% (500 ml), 15% (500 ml), 20% (100 ml) de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron para dar un aceite amarillento (25,6 g, contaminado con *N*-feniltrifluorometansulfonimida (PhNHTf₂)). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₆F₃NO₃S: 348,09; encontrado: 348,0.

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

50 A una solución del producto de la etapa anterior (24,6 g, contaminado con PhNHTf) en THF (120 ml) y DMA (120 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido 3-benciloxifenilborónico (16,46 g), carbonato potásico (19,9 g) y tetrakis-(trifenilfosfin)paladio(0) (5,0 g). La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno y luego se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla reactiva se filtró a través de un bloque de Celite y el filtrado se concentró para dar un aceite espeso y oscuro que se purificó por cromatografía flash (y se eluyó con 40% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el intermedio del epígrafe (6,9 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇NO: 382,22; encontrado: 382,5.

c. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

60 El producto de la etapa anterior (6,9 g) en etanol (50 ml) se añadió a hidróxido de paladio (3,5 g, 20% p/p de carbono). La suspensión se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla reactiva se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró para dar el intermedio del epígrafe (5,6 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO: 204,14; encontrado: 204,3.

d. Preparación de 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo

El producto de la etapa anterior (5,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (75 ml) y luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,6 ml). A la solución en agitación se le agregó gota a gota dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,4 g) disuelto en THF (20 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se paró con metanol, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (100 ml), seguido de cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se trató con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (y se eluyó con 20% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el intermedio crudo del epígrafe (3,4 g). El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se calentó a 50°C, seguido de la adición de heptano (50 ml). La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales resultantes se filtraron para dar el intermedio del epígrafe (2,2 g).

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

Se trató 3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g) con diclorometano (10 ml) y TFA (10 ml) a temperatura ambiente 10 minutos. La mezcla reactiva se concentró y se coevaporó con acetato de etilo cuatro veces para dar un sólido blanco, y se secó al vacío para dar el compuesto del epígrafe como su sal de TFA (3,5 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO: 204,14; encontrado: 204,3.

Preparación 5: Síntesis de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

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

A una solución de 1,3-dibromobenceno (7,4 g, 31,3 mmoles) en THF anhidro (80 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (20 ml, 31,4 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de añadirle gota a gota una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (4,5 g, 20,9 mmoles) en THF anhidro (20 ml). La mezcla reactiva se dejó subir lentamente hasta -40°C durante una hora y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se paró con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash. El producto se eluyó con 20% (300 ml) a 30% (600 ml) de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento (6,1 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₂BrNO: 372,10; encontrado: 372,3, 374,2 (isótopo).

b. Preparación de 2-*exo*-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzonitrilo.

A una solución del producto de la etapa anterior (6,1 g, 16,4 mmoles) en DMF anhidra (82 ml) se le añadió cianuro de cinc (2,89 g, 24,6 mmoles). La suspensión se desgasificó y se purgó con nitrógeno antes de agregarle tetrakis-(trifenilfosfin)paladio(0) (2,84 g, 2,5 mmoles). La mezcla reactiva resultante se calentó luego a 85°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta unos 25 ml y luego se extrajeron cuatro veces con una solución acuosa de HCl 1 N. Las capas acuosas reunidas se extrajeron de nuevo dos veces con dietiléter y luego se alcalinizó a pH 10 con NaOH (pastilla). La solución básica se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite amarillento (4,0 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂N₂O: 319,18; encontrado: 319,3.

c. Preparación de 3-*exo*-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A una solución de 3-*exo*-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzonitrilo (3,74 g, 11,76 mmoles) en DMSO (80 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (243 mg), seguido de peróxido de hidrógeno al 30% en agua (6 ml) gota a gota. El desarrollo de la reacción se siguió por espectrometría de masas. Después de aproximadamente 2,5 horas la reacción era completa. La reacción se paró con agua (140 ml). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron y lavaron con salmuera semisaturada (5 x 40 ml) o hasta que una tira de ensayo de yodo-almidón no indicó restos de peróxido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio del epígrafe en forma de un sólido blanco (3,15 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂: 337,19; encontrado: 337,3.

d. Preparación de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida

El producto de la etapa anterior (3,15 g) se trató con TFA (30 ml) a 75°C durante cuatro horas. Después de concentrarlo, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (15 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del intermedio del epígrafe en forma de sólido blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂N₂O: 319,18; encontrado: 319,3.

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

La sal de TFA de 3-*endo*-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida (3,0 g) se disolvió en etanol (50 ml) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (50% en peso de agua, 20% de Pd sobre base seca, 300 mg). La suspensión resultante se desgasificó y purgó tres veces con nitrógeno y luego se expuso a una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para dar un aceite ligeramente amarillento que se convirtió en una espuma al secarlo al vacío para obtener el compuesto del epígrafe como sal de TFA (2,2 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O: 231,15; encontrado 231,3.

Preparación 6: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

a. Preparación de 3-*endo*-[8-(2,2-dimetoxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

A una disolución de la sal de TFA de la 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida preparada según el método de preparación 5 (1,03 g, 2,98 mmoles) en diclorometano (15,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (385 mg, 2,98 mmoles), seguida de 2,2-dimetoxiacetaldehído (621 mg, 5,96 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (821 mg, 3,87 mmoles). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución. Después de unos 30 minutos se concentró la reacción. El residuo resultante se coevaporó dos veces con metanol y luego se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el intermedio del epígrafe como sal de TFA (577 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆N₇O₃: 319,20; encontrado: 319,3.

b. Preparación de 3-*endo*-[8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

El producto de la etapa anterior (577 mg) se trató con HCl 6 N (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla reactiva y el residuo se diluyó con agua y se liofilizó para dar el intermedio del epígrafe como sal de HCl (554 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₀N₂O₂: 273,16; encontrado: 273,1.

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

A una suspensión de la sal de clorhidrato de la 3-*endo*-[8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida (220 mg, 0,71 mmoles) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (196 mg, 0,92 mmoles), seguido de bencilamina (91 mg, 0,85 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (92 mg, 0,71 mmoles). Treinta minutos después la espectrometría de masas (electrospray) indicó que la reacción se había completado. La mezcla reactiva se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y después con salmuera, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como sal de bis-TFA (27 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₃O: 364,24; encontrado: 364,3.

Preparación 7: Síntesis de 3-*endo*-[8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

A una solución de la sal de HCl de la 3-*endo*-[8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida (554 mg, 1,80 mmoles) en diclorometano (9,0 ml) a 0°C se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (496 mg, 2,34 mmoles), seguido de ciclohexilmetilamina (244 mg, 2,16 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (233 mg, 1,80 mmoles). El baño de enfriamiento de hielo-agua se retiró al terminar la adición y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una hora. Luego se concentró la mezcla reactiva. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como sal de bis-TFA (400 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₃O: 370,29; encontrado: 370,5.

Preparación 8: Síntesis de ciclohexilmetil-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

a. Preparación de 2-(ciclohexilmetilamino)etanol

Una mezcla de bromuro de ciclohexilmetilo (23,2 g, 131 mmoles) con etanolamina (47,9 g, 786 mmoles) en EtOH (131 ml) se calentó a 75°C durante 2 horas. El análisis por RMN de un alícuota indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró luego para eliminar el etanol y el residuo resultante se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (10,57 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₉NO: 158,16; encontrado: 158,2. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,6-1,77 (m, 6H), 1,36-1,6 (m, 1H), 1,10-1,28 (m, 2H), 0,82-0,95 (m, 2H).

b. Preparación de ciclohexilmetil-(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo

A la disolución del producto de la etapa anterior (10,57 g, 67,3 mmoles) en DCM (200 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,2 g, 60,57 mmoles) en DCM (100 ml). La mezcla resultante se

dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl aq 1 N (3 x 100 ml), bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, la capa orgánica se filtró y se concentró para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (16,5 g). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3,71-3,73 (m, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 6H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,14-1,21 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H).

c. Síntesis de ciclohexilmetil-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Al producto de la etapa anterior (16,5 g, 64,2 mmoles) en DCM (256 ml) a 0°C se le añadió sucesivamente dimetilsulfóxido (7,52 g, 96,3 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (20,74 g, 160,5 mmoles) y complejo piridina-trióxido de azufre (25,5 g, 160,5 mmoles). Treinta minutos más tarde el análisis por RMN de un alícuota indicó que la reacción se había completado. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl aq 1 N (3 x 100 ml), bicarbonato sódico saturado y salmuera, se filtró a través de un bloque de gel de sílice y se eluyó con DCM. Después de concentrar se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de aceite amarillo claro (10,46 g). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,07-3,15 (m, 2H), 1,56-1,72 (m, 6H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,1-1,25 (m, 2H), 0,87-0,98 (m, 2H).

Preparación 9: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida

a. Preparación de {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}ciclohexilmetil-carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (1,16 g, 5,0 mmoles) -preparada siguiendo el proceso de preparación 13 - en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió una disolución de ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbamato de *terc*-butilo (1,53 g, 6,0 mmoles) en DCM (5 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (1,27 g, 6,0 mmoles). La mezcla resultante se calentó a la temperatura tras la adición y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, hasta que la espectrometría de masas indicó que la reacción era completa. Luego la mezcla se diluyó con DCM, se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar un aceite amarillento, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{43}N_3O_3$: 470,34; encontrado. 470,6.

b. Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida

El residuo oleoso de la etapa anterior se disolvió en DCM (12 ml) y se trató con TFA (12 ml) a temperatura ambiente durante unos 40 minutos. La reacción se consideró completa por espectrometría de masas. Luego la mezcla se concentró y coevaporó tres veces con acetato de etilo, se diluyó con DCM y se alcalinizó a pH 8,0 con bicarbonato de sódico saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo otra vez con DCM. La capa orgánica combinada se lavó luego con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón. Después de secarlo al vacío se obtuvo una espuma de color marrón claro (1,34 g). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{35}N_3O$: 370,29; encontrado: 370,4. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 3,43 (brs, 2H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 2H), 2,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,05-2,51 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 8H) 1,60-1,63 (m, 2H) 1,27-1,42 (m, 3H), 1,09-1,17 (m, 2H).

Preparación 10: Síntesis de (2-oxoetil)-(4-trifluorometilbencil)-carbamato de *terc*-butilo

a. Preparación de 2-(4-trifluorometilbencilamino)etanol

Siguiendo la etapa a del método de preparación 8 se calentó bromuro de 4-trifluorometilbencilo (664 mg, 2,78 mmoles) con etanolamina (1,02 g, 16,7 mmoles) en etanol (3 ml) a 75°C durante la noche. El producto se aisló para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento (585 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{12}F_3NO$: 220,10; encontrado: 220,3. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66- 3,70 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H).

b. Preparación de (2-hidroxietil)-(4-trifluorometilbencil)carbamato de *terc*-butilo

Siguiendo la etapa b del método de preparación 8 se trató el producto de la etapa anterior (585 mg, 2,65 mmoles) con dicarbonato de di-*terc*-butilo (525 mg, 2,41 mmoles) para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (796 mg). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,52 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 1,44 (brs, 9H).

c. Síntesis de (2-oxoetil)-(4-trifluorometilbencil)carbamato de *terc*-butilo

Siguiendo la etapa c del método de preparación 8 el producto de la etapa anterior (796 mg, 2,49 mmoles) se oxidó con complejo de trióxido de azufre-piridina (990 mg, 6,22 mmoles) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (538 mg).

Preparación 11: Síntesis de 3-endo-[8-[2-(4-trifluorometilbencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenola. Preparación de {2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil-(4-trifluorometilbencil)carbamato de *terc*-butilo

5 Siguiendo la etapa a del método de preparación 9 se hizo reaccionar (2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbencil)carbamato de *terc*-butilo (253 mg, 1,84 mmoles) con la sal de TFA del 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol preparado según el método de preparación de 4 (126 mg, 0,92 mmoles) para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento que se usó directamente en la siguiente etapa.

b. Síntesis de 3-endo-[8-[2-(4-trifluorometilbencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol

15 Siguiendo la etapa b del método de preparación 9, el producto de la etapa anterior se trató con TFA (1,5 ml) y diclorometano (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como sal de bis-TFA (142 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇F₃N₂O: 405,22; encontrado: 405,2. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (brs, 2H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 4H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H).

Preparación 12: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamidaa. Preparación de 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

25 En un matraz de 500 ml provisto de una barra agitadora magnética se introdujo 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (21,44 g, 66,2 mmoles), seguido de anhídrido acético (150 ml). Se añadió triflato de iterbio sólido (20,51 g, 33,1 mmoles) y la mezcla reactiva se solidificó. Se agregó más anhídrido acético (100 ml) para suspender el sólido. Luego se calentó la reacción a 60°C durante 4 horas. Se paró la agitación y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se paró cuidadosamente con NaOH. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite pegajoso amarillo (9,9 g, 48% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO: 306,19; encontrado: 306,3.

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

35 Se añadió etanol (70 ml) a un matraz Parr pequeño que contenía el producto de la etapa anterior (9,9 g, 32,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el reactivo se disolvió por completo. A la solución se le añadió cuidadosamente hidróxido de paladio sólido (4,45 g, 50% en peso) en porciones. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno seco y bajo atmósfera de hidrógeno (55 psi) durante la noche. Una vez comprobado el final de la reacción por HPLC, la mezcla reactiva se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo (6,9 g, 98% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉NO: 218,16; encontrado: 218,3.

c. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol

45 En un matraz de 1 l de fondo redondo provisto de una barra agitadora magnética se introdujo el producto de la etapa anterior (6,9 g, 31,79 mmoles) y diclorometano (200 ml). La reacción se enfrió durante 15 minutos en un baño de hielo seco/acetona a -78°C. A la reacción enfriada se le añadió rápidamente solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (64 ml, 63,59 mmoles). Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante un período de 20 horas. Se agregó metanol cuidadosamente para parar la reacción. Se quitó el agitador magnético y se eliminó el disolvente al vacío para dar un sólido marrón crujiente. El sólido se disolvió de nuevo en metanol. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón crujiente que luego se secó al vacío. Después el sólido seco se disolvió en diclorometano y la disolución se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO: 204,14; encontrado: 204,3.

d. Preparación de 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

60 En un matraz de reacción de 500 ml que contenía 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (2,5 g, 12,3 mmoles) se introdujo diclorometano (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno seco y luego tetrahidrofurano (70 ml). A la suspensión se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3 ml, 12,3 mmoles) en una porción como líquido derretido. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un período de 16 horas. Una vez comprobado el final de la reacción por HPLC, la mezcla reactiva se transfirió a un matraz más grande y se eliminó la mayor parte del disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe. El material crudo se

5 cromatografió en gel de sílice con 20-25% de acetato de etilo/hexanos como fase móvil. Se reunieron las fracciones y el disolvente se eliminó al vacío para dar 2,4 g de producto purificado. El material purificado se disolvió en diclorometano (~ 10 ml) y se añadieron hexanos (150 ml). El diclorometano se eliminó por evaporación rotatoria. La solución se transfirió a un matraz Erlenmeyer y se agregaron algunos cristales de siembra procedentes de una
 10 preparación previa por el mismo método. La solución se dejó cristalizar durante la noche. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con hexano. Por secado al vacío se obtuvo el intermedio del epígrafe en forma de agujas de color blanco (1,01 g, 27% de rendimiento). En el licor madre comenzaron a crecer cristales, que se recogieron, se reunieron, se lavaron con hexanos y se secaron al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de agujas de color blanco (850 mg, 23% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅NO₃: 304,19; encontrado: 304,3, 248.3 (original-*terc*-butilo).

e. Preparación de 3-*endo*-(3-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

15 En un matraz de reacción de 50 ml, provisto de una barra agitadora magnética y purgado con nitrógeno seco, se introdujo 3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (587 mg, 1,94 mmoles) y dimetilformamida (10 ml). La reacción se agitó hasta formarse una solución; a continuación se agregó conjuntamente, en una porción, carbonato potásico (0,40 g, 2,90 mmoles) y *N*-feniltrifluorometansulfonimida (1,03 g, 2,90 mmoles), ambos en forma sólida. La reacción se calentó a 50°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo: hexanos 1:1 y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico
 20 anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite incoloro (856 mg, rendimiento > 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄F₃NO₅S: 436,14; encontrado: 436.2, 380,3 (original-*terc*-butilo).

f. Preparación de 3-*endo*-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

25 A un matraz de 1 l de fondo redondo, provisto de una barra agitadora magnética y purgado con nitrógeno seco, se introdujo 3-*endo*-(3-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (38,4 g, 88,3 mmoles) y dimetilformamida (320 ml). La solución se agitó durante 5 minutos para disolver todo el material de partida y luego se desgasificó al vacío. Se introdujo de nuevo atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada se le
 30 añadió conjuntamente, en una porción, cianuro de cinc (15,5 g, 132 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (5,1 g, 4,41 mmoles), ambos en forma sólida. La reacción se desgasificó de nuevo al vacío para eliminar el posible oxígeno presente 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 a través de Celite (10 g). La solución orgánica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (400 ml). La capa orgánica se separó
 35 y se secó sobre sulfato sódico anhidro (30 g). El agente secador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe en forma de cristales cerosos de color marrón (29,9 g, rendimiento > 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: 313,19; encontrado: 313,3, 257,3 (original-*terc*-butilo).

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

40 Se pesó el 3-*endo*-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (4,8 g, 15,36 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se diluyó con DMSO (105 ml). Se agregó cuidadosamente tras un escudo antiexplosivo carbonato potásico sólido (3,18 g, 23,04 mmoles), seguido de peróxido de hidrógeno al 30% en agua
 45 (8 ml). La reacción se agitó al aire libre durante la noche a temperatura ambiente. Una vez comprobado por HPLC el final de la reacción se añadió agua (160 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con sulfato sódico (todas las capas acuosas se trataron con sulfato sódico para destruir el peróxido) y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio protegido 3-(3-carbamoylfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro
 50 (4,8 g, 95% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₆N₂O₃: 331,20; encontrado: 331,4, 275,0 (original-*terc*-butilo).

El intermedio protegido se trató con diclorometano y ácido trifluoroacético según la etapa e del método de preparación 4, para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe.

55 Preparación 13: Síntesis de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

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

60 En un matraz de 3 l, con 3 bocas, provisto de un agitador superior y purgado con nitrógeno seco, se introdujo cloruro ceroso en polvo de (88,2 g, 0,35 moles). El sólido se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (500 ml) y se enfrió a 0°C. A la suspensión se le añadió gota a gota bromuro de 3-metoxifenil-magnesio 1 M en THF (360 ml, 0,36 moles), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se agregó
 65 gota a gota una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (54,5 g, 0,25 moles) en tetrahidrofurano (50 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se paró con solución acuosa de ácido acético al 10% (400 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura

ambiente. Luego se añadió solución saturada de cloruro sódico (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 se lavaron con agua fría (200 ml) y después con acetato de isopropilo (200 ml), y se secaron al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de polvo blanco cristalino (91,1 g, 93% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅NO₂: 324,20; encontrado: 324,5.

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

En un matraz de 1 l, provisto de una barra agitadora magnética, se introdujo sal de acetato del 8-bencil-3-*exo*-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (80,4 g, 0,209 moles), seguido de ácido clorhídrico acuoso 6 M (300 ml). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. Se paró la agitación y la reacción se diluyó con diclorometano (200 ml). La mezcla se pasó a un embudo de decantación, mezclando las capas, y luego se dejó en reposo. La capa orgánica se retiró y se guardó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro (30 g). Se eliminó el disolvente al vacío para dar la sal de clorhidrato del intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo pegajoso (65,4 g, 91% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO: 306,19; encontrado: 306,3.

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

A un matraz de 1 l, de fondo redondo, que contenía el producto de la etapa anterior (65,4 g, 0,191 moles) se añadió etanol (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el intermedio se disolvió por completo. A la solución se le añadió cuidadosamente en porciones hidróxido de paladio sólido (6,7 g, ~ 10% en peso). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno seco y se introdujo cuidadosamente hidrógeno mediante un balón con válvula aguja. Se burbujeó hidrógeno a través de la solución durante 10 minutos y la solución se dejó en agitación por la noche en atmósfera de hidrógeno. Una vez comprobado el final de la reacción por HPLC, se eliminó el hidrógeno de la mezcla reactiva y el recipiente se purgó con nitrógeno seco durante 10 minutos. Luego se filtró la mezcla reactiva a través de Celite (5 g) y la torta de Celite se lavó con etanol (100 ml). Las soluciones etanólicas reunidas se evaporaron al vacío y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (400 ml). La capa orgánica se lavó con hidróxido sódico 3 N (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 cloruro sódico acuoso (300 ml) y se secaron sobre carbonato potásico (30 g). El agente secador se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite amarillo (27,6 g, 66% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉NO: 218,16; encontrado: 218,3.

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

En un matraz de 1 l, de fondo redondo, provisto de una barra agitadora magnética y de un embudo dosificador, se añadió el producto de la etapa anterior (27,6 g, 0,127 moles) y diclorometano (300 ml). La reacción se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. A la reacción enfriada se le añadió tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano, 152 ml, 0,152 moles). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un período de 20 horas. La reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente metanol (100 ml) para interrumpir la reacción. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido crujiente de color beige, que se disolvió en metanol (100 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido crujiente de color beige. El sólido se disolvió de nuevo en metanol (100 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido crujiente de color beige que se secó al vacío durante 2 horas. El sólido seco se suspendió luego en etanol (110 ml) y la solución se calentó en un baño de aceite a 80°C. A la disolución caliente se le añadió metanol suficiente para disolver todas las sustancias sólidas (72 ml). La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente, permitiendo la formación de cristales blancos de la sal de hidrobromuro del intermedio. Después la solución se enfrió en el congelador durante una hora hasta -20°C. La cristalización se calentó hasta la temperatura ambiente y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales blancos se lavaron con etanol frío (35 ml) y se secaron al vacío para dar la sal de hidrobromuro del intermedio del epígrafe en forma de polvo blanco (19,5 g, 54% de rendimiento). El licor madre se evaporó para dar un sólido crujiente de color beige. El sólido se disolvió en etanol (30 ml) y se calentó a 80°C. Se formó una disolución de color marrón claro. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego a -20°C durante una hora. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol frío (10 ml) y se secaron al vacío para dar una segunda tanda de cristales (5,5 g, rendimiento 15%). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO: 204,14; encontrado: 204,4.

e. Preparación de 3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de reacción de 500 ml que contenía la sal de bromhidrato del 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (24,8 g, 0,087 moles) se introdujo diclorometano (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno seco. La suspensión se enfrió a 0°C. Luego se agregó a la suspensión *N,N*-diisopropiletilamina (22,75 ml, 0,13 moles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,03 g, 0,087 moles) sólido, en una porción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 16 horas. Una vez comprobado el final de la reacción por HPLC, la mezcla reactiva (ahora una luz solución clara de color marrón) se transfirió a un embudo de decantación 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 separó y la

capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico (300 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). El disolvente se eliminó al vacío para obtener el intermedio del epígrafe en forma de un sólido blanco (27,1 g, rendimiento > 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅NO₃: 304,19; encontrado: 304,3, 248,3 (original-*terc*-butilo).

f. Preparación de 3-endo-(3-trifluorometansulfonilo-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de reacción de 500 ml provisto de una barra agitadora magnética y purgado con nitrógeno seco se introdujo el producto de la etapa anterior (27,1 g, 0,089 moles) y diclorometano (250 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A la solución fría se le añadió trietilamina (12,4 ml, 0,097 moles) y cloruro de trifluorometansulfonilo (9,43 ml, 0,097 moles) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. A esta reacción se le agregó 4-*N,N*-dimetilaminopiridina sólida (0,544 g, 4,46 mmoles) en una porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La disolución final se pasó a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). El agente secador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el intermedio del epígrafe en forma de un aceite transparente (38,4 g, 98% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄F₃NO₅S: 436,14; encontrado: 436,2, 380,3 (original-*terc*-butilo).

g. Preparación de 3-endo-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de 1 l, de fondo redondo, provisto de una barra agitadora magnética y purgado con nitrógeno seco, se introdujo el producto de la etapa anterior (38,4 g, 88,3 mmoles) y dimetilformamida (320 ml). La solución se agitó durante 5 minutos para disolver todo el material de partida y se desgasificó al vacío. Se introdujo nuevamente una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada se le añadió conjuntamente en forma sólida cianuro de cinc (15,5 g, 132 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (5,1 g, 4,41 mmoles), en una sola porción. La reacción se desgasificó nuevamente al vacío y se introdujo 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 a través de Celite (10 g). La solución orgánica resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (400 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro (30 g). El agente secador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe en forma de cristales cerosos de color marrón (29,9 g, rendimiento > 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: 313,19; encontrado: 313,3, 257,3 (original-*terc*-butilo).

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

En un matraz de fondo redondo de 15 ml, provisto de una barra agitadora magnética y de un condensador de reflujo, se introdujo 3-endo-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo sólido (500 mg, 1,60 mmoles), seguido de ácido trifluoroacético (4 ml). A la solución se le añadió ácido sulfúrico concentrado (440 µl, 5,0 equiv.). La reacción se calentó a 65°C durante 10 horas. La mezcla reactiva se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (70 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa se lavó con acetato de isopropilo (50 ml) para eliminar los restos de óxido de trifenilfosfina de la etapa previa. Se agregó hidróxido sódico acuoso 3 N a la capa acuosa para ajustar el pH a 14. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (3 g). El agente secador se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del epígrafe en forma de una espuma crujiente parcialmente cristalina (300 mg, 79% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O: 231,15; encontrado: 231,2.

Preparación 14: Síntesis de ácido metoxicarbonilmetansulfonil-acético

a. Preparación de metoxicarbonilmetansulfonil-acetato de *terc*-butilo

A una disolución de mercapto-acetato de metilo (1,0 g, 9,42 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (1,69 g), seguido de bromo-acetato de *terc*-butilo (1,84 g, 9,42 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con hexano. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para obtener un aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

b. Preparación de metoxicarbonilmetansulfonil-acetato de *terc*-butilo

A una solución del producto de la etapa anterior (830 mg, 3,75 mmoles) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,94 g, 11,25 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente después de la adición y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se paró con sulfito sódico saturado (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NaOH en solución acuosa, bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa

orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite incoloro (683 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4,32 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

5 c. Síntesis de ácido metoxicarbonilmetansulfonil-acético

El producto de la etapa anterior (683 mg) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se concentró, se redisolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro que se convirtió en una cera al secarlo al vacío (345 mg). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Preparación 15: Síntesis de ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico

15 A una disolución de α,β -isopropiliden-1-glicerato de metilo (2,2 g, 13,7 mmoles) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio monohidrato (1,15 g, 27,4 mmoles) en agua (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se acidificó con HCl acuoso al 10% (20 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (819 mg). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4,60 (dd, J = 4,5, 7,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 7,2, 8,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 4,5, 8,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Preparación 16: Síntesis de acetato de [bencil-(2-oxoetil)carbamoil]-metilo

25 a. Síntesis de acetato de [bencil-(2-hidroxietil)carbamoil]-metilo

Se pesó benciletanolamina (1,78 g, 11,8 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se diluyó con diclorometano. Se añadió rápidamente *N,N*-diisopropiletilamina (2,66 ml, 15,3 mmoles) mediante una jeringa y la reacción se enfrió a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 10 minutos se agregó cloruro de acetoxiacetilo (1,26 ml, 11,8 mmoles) gota a gota con una jeringa. La reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secador se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe en forma de aceite amarillo. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio del epígrafe puro en forma de aceite (1,75 g, 59% de rendimiento). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO_4$: 252,13, encontrado: 252,3.

b. Síntesis de acetato de [bencil-(2-oxoetil)carbamoil]-metilo

40 Se pesó acetato de [bencil-(2-hidroxietil)carbamoil]-metilo (1,28 g, 5,10 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 200 ml purgado con nitrógeno. Se añadió diclorometano (50 ml) y la reacción se enfrió a -15°C durante 10 minutos. Luego se agregó sucesivamente a -15°C dimetilsulfóxido (3,61 ml, 51,0 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (4,43 ml, 25,5 mmoles) y complejo de piridina-trióxido de azufre (4,06 g, 25,5 mmoles). La reacción se dejó subir lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción fue completa por cromatografía en capa fina y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secador se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del epígrafe crudo en forma de un aceite amarillo. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo : diclorometano 1:1 como fase móvil. Las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del epígrafe puro en forma de aceite incoloro (0,72 g, 57% de rendimiento). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{15}NO_4$: 250,11, encontrado: 250,0.

Preparación 17: Síntesis de 3-endo-[8-(2-fenetilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

55 a. Preparación de 2-fenetilaminoetanol

Se calentó a 75°C una mezcla de 2-bromoetilbenceno (2,0 g, 10,8 mmoles) y etanolamina (3,96 g, 64,8 mmoles) en etanol (11 ml) durante 16,5 horas y en este punto se comprobó por LC/MS que la reacción se había completado. La mezcla reactiva se concentró para eliminar el etanol y el residuo resultante se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se repartió con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite ligeramente amarillo (1,5 g). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{15}NO$: 166,13; encontrado: 166,2. RMN- H^1 ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 7,13-7,29 (m, 5H), 4,4 (br, 1H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61-2,76 (m, 4H), 2,55-2,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,55 (br, 1H).

b. Preparación de (2-hidroxietil)fenetilcarbamoato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento de la etapa b de la preparación 8, el producto de la etapa anterior (1,5 g, 9,09 mmoles) se hizo reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,78 g, 8,2 mmoles) en DCM (14 ml) para dar el intermedio del epígrafe (2,26 g) en forma de un aceite ligeramente amarillo.

5

c. Preparación de (2-oxoetil)fenetilcarbamato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento de la etapa c de la preparación 8, el producto de la etapa anterior (2,26 g, 8,5 mmoles) se convirtió en el intermedio del epígrafe, que se obtuvo en forma de aceite amarillento (1,27 g). RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 7,21- 7,28 (m, 2H), 07,17 a 07,20 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,30 (s, 9H).

10

d. Preparación de {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}fenetilcarbamato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento de la etapa a de la preparación 9 se hizo reaccionar 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-benzamida (60 mg, 0,28 mmoles), obtenida por el método de preparación 13, con (2-oxoetil)fenetilcarbamato de *tert*-butilo (87 mg, 0,34 mmoles), para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₂₉H₃₉N₃O₃: 478,4, encontrado, 478,30.

15

e. Preparación de 3-*endo*-8-(2-fenetilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-benzamida

Siguiendo el procedimiento de la etapa b de la preparación 9, el producto de la etapa anterior se trató con TFA para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite oscuro. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₂₄H₃₁N₃O: 378,25, encontrado, 378,2.

20

Preparación 18: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-(3-fenilpropilamino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

Siguiendo el procedimiento de preparación 17 y sustituyendo el 2-bromoetilbenceno por 1-bromo-3-fenilpropano se prepararon los siguientes intermedios:

30

a. 2-(3-fenilpropilamino)etanol. RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 7,14-7,28 (m, 5H), 4,4 (br, 1H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,46-2,58 (m, 6H), 1,61-1,71 (p, 2H), 1,65 (br, 1H).

b. (2-hidroxietil)-(3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo

c. (2-oxoetil)-(3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo. RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

35

d. {2-etil-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-(3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₃₀H₄₁N₃O₃: 492,31; encontrado: 492,4.

e. 3-*endo*-{8-[2-(3-fenilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₂₅H₃₃N₃O: 392,26; encontrado: 392,4.

40

Preparación 19: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-(2-ciclohexiletilamino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

Siguiendo el procedimiento de preparación 17 y sustituyendo el 2-bromoetilbenceno por 1-bromo-2-ciclohexiletano se prepararon los siguientes intermedios:

45

a. 2-(2-ciclohexiletilamino)etanol. RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 4,4 (br, 1H), 3,38-3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 1,58-1,65 (m, 5H), 1,06-1,29 (m, 6H), 0,82-0,89 (m, 2H).

b. (2-ciclohexiletil)-(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo

c. (2-ciclohexiletil)-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,93 (s, 2H) 3,20 (t, 2H), 1,64-1,68 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,37 (m, 4H), 1,14-1,27 (m, 3H), 0,83-0,87 (m, 2H).

50

d. {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-(2-ciclohexiletil)carbamato de *tert*-butilo. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₂₉H₄₅N₃O₃: 484,35; encontrado: 484,4.

e. 3-*endo*-{8-[2-(2-ciclohexiletilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida. (*m/z*): [M+H] $^+$ calculado para C₂₄H₃₇N₃O: 384,29; encontrado: 384,4.

55

Preparación 20: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-(3-ciclohexilpropilamino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

a. Preparación de 3-ciclohexilpropionaldehído

Se disolvió 3-ciclohexil-1-propanol (3,96 g, 27,8 mmoles) en DCM (90 ml) a 0°C y se trató sucesivamente con dimetilsulfóxido (3,25 g, 41,7 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (8,98 g, 69,6 mmoles) y complejo de trióxido de azufre-piridina (11 g, 69,6 mmoles). Después de una hora la mezcla reactiva se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl acuoso (3 x 50 ml), bicarbonato sódico saturado (3 x 50 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (3,8 g). RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 2,46 (t, 2H) 1,65-1,73 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,14-1,48 (m, 4H), 0,85-0,96 (m, 2H).

60

65

b. Preparación de 2-(3-ciclohexilpropilamino)etanol

- A una disolución de etanolamina (0,44 g, 7,1 mmoles) en DCM (15 RAL) a 0°C se le añadió una disolución de 3-ciclohexilpropionaldehído (1,0 g, 7,1 mmoles) en DCM (10 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (1,67 g, 7,86 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas el producto deseado se analizó por espectrometría de masas. La mezcla reactiva se agitó por la noche, luego se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite claro (1,0 g) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₂₃NO: 186,20; encontrado: 186,0).
- 10 Siguiendo las etapas b hasta e del procedimiento de preparación 17 y sustituyendo el 2-fenilaminoetanol de la etapa b de la preparación 17 por 2-(3-ciclohexilpropilamino)etanol se prepararon siguientes intermedios:
- c. (3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxi)etil)carbamato de *tert*-butilo
- d. (3-ciclohexilpropil)-(2-oxo)etil)carbamato de *tert*-butilo. RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,621 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,36 (m, 4H), 0,86-0,88 (m, 2H).
- 15 e. {2-[3-*endo*-(3-carbamoylfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-(3-ciclohexilpropil)carbamato de *tert*-butilo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₇N₃O₃: 498,36; encontrado: 498,6.
- f. 3-*endo*-[8-[2-(3-ciclohexilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₉N₃O: 398,31; encontrado: 398,4.

20 **Preparación 21: Síntesis de 3-*endo*-(8-[2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida**

a. Preparación de (4,4-difluorociclohexilmetil)carbamato de *tert*-butilo

- 25 A una solución de (4-oxociclohexilmetil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 8,81 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C se le añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo-Fluor®) (3,90 g, 17,62 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente después de la adición y se agitó a esa temperatura durante la noche. Luego se paró lentamente la reacción con bicarbonato sódico saturado. Se agregó más diclorometano (300 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de un bloque de Celite. Se separaron las capas del filtrado y la capa orgánica se lavó tres veces con bicarbonato sódico saturado y luego con salmuera. El residuo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón que se purificó adicionalmente por cromatografía. El compuesto se eluyó con 25% (400 ml) hasta 30% (200 ml) y 40% (200 ml) de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar un aceite amarillento que se solidificó al secarlo al vacío (694 mg).

35

b. Preparación de (4,4-difluorociclohexil)metilamina

- El producto de la etapa anterior (694 mg) se trató con una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético 1:1 (6 ml) a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla reactiva se concentró y se coevaporó tres veces con acetato de etilo. El residuo resultante se secó al vacío para dar la sal de TFA del intermedio del epígrafe en forma de un aceite de color marrón.

40

c. Síntesis de 3-*endo*-(8-[2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

- 45 A una solución de 3-*endo*-[8-(2-oxo)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida (185 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (165 mg, 1,8 mmoles), seguido de la sal de TFA de la (4,4-difluorociclohexil)metilamina (315 mg, 1,2 mmoles) en diclorometano (2 ml). La mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente una hora y media y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de bis-TFA del compuesto del epígrafe (73 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₃F₂N₃O: 406,27; encontrado: 406,2.

50

Preparación 22: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-bencilamino-propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol

55 a. Preparación de *N*-[2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-2-oxo)etil]benzamida

- Se añadió ácido 2-benzóilaminopropiónico (319 mg, 1,65 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) (731 mg, 1,65 mmoles) a una solución agitada de la sal de TFA del 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenol (obtenida por el método de preparación 4) (524 mg, 1,65 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,96 mmoles) en THF (14 ml) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 90 minutos la reacción se paró añadiendo agua (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con HCl 1 M (20 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), salmuera (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc:hexanos 7:3 hasta 4:1) para obtener el intermedio del epígrafe (597 mg) en forma de un sólido blanco.

65

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

Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo 10-10,2 (2,16 ml, 21,6 mmoles) a una solución agitada del producto de la etapa anterior (544 mg, 1,44 mmoles) en THF (15 ml) a -20°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Al terminar la adición la mezcla reactiva se calentó a reflujo. Al cabo de 3 horas la mezcla reactiva se enfrió a -20°C, se agregó metanol (30 ml) cuidadosamente y se agitó durante la noche. La mezcla reactiva se concentró al vacío y luego se diluyó con HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla reactiva se concentró otra vez al vacío y luego se diluyó con metanol y se añadió hidróxido potásico (10 eq). Después de 2 horas la mezcla reactiva se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con una mezcla de diclorometano:THF 3:1 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron al vacío para dar el compuesto del epígrafe (509 mg) en forma de un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀N₂O: 351,25; encontrado: 351,5.

Preparación 23: Síntesis de *N*-[3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-metansulfonamida

a. Preparación de 3-*endo*-(3-aminofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-*endo*-(3-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,92 mmoles), obtenido por el método de preparación 13, en tetrahidrofurano (9,0 ml) se le añadió benzofenonimina (216,7 mg, 1,2 mmoles), *tert*-butóxido potásico (154,8 mg, 1,38 mmoles) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo (BINAP) (51,5 mg, 0,08 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno antes de añadir acetato de paladio(II) (19,3 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se calentó a 78°C durante dos horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se trató con HCl 2 N (5,0 ml) durante tres horas y luego se alcalinizó a pH 8 con hidróxido sódico al 5% en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del intermedio del epígrafe. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆N₂O₂: 303,41; encontrado: 303,2.

b. Preparación de 3-*endo*-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla agitada de la sal TFA del 3-*endo*-(3-aminofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (114 mg, 0,37 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (146 mg, 1,13 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (9 mg, 0,075 mmoles) en DCM (2,0 ml) a 0°C se le añadió una solución de cloruro de metansulfonilo (45 mg, 0,39 mmoles) en DCM (0,2 ml). Treinta minutos más tarde, el análisis por HPLC indicó que la reacción no era completa. Se agregó más cloruro de metansulfonilo (17 mg, 0,15 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante otros treinta minutos antes de parar la reacción con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento (140 mg).

c. Síntesis de *N*-[3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-metansulfonamida

El producto oleoso de la etapa anterior se trató con DCM (2 ml) y TFA (20 ml) a temperatura ambiente durante treinta minutos y en ese momento de análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla reactiva se concentró y el residuo resultante se coevaporó tres veces con acetato de etilo y se secó al vacío para dar la sal de TFA del intermedio del epígrafe en forma de un aceite amarillento, que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 24: Síntesis del aducto de *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de bencilo con bisulfito

a. Preparación de *N*-ciclohexilmetil-(2,2-la *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)amina

A una mezcla de 2,2-dietoxietilamina (209 ml, 1,43 moles) y MeTHF (1050 ml) se le añadió ciclohexancarbaldehído (107 ml, 0,89 moles). La mezcla reactiva se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0°C. Se agregó triacetoxiborohidruro sódico (378 g, 1,79 moles) durante más de 40 minutos y la mezcla reactiva se agitó 2 horas y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOH 1 M (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1:1, 2 x 1 l) y el volumen se redujo al ~ 20%. Se añadió MeTHF (1 l) y el volumen se redujo al ~ 20%. La solución del intermedio crudo del epígrafe se utilizó directamente en la siguiente etapa.

b. Preparación de *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)carbamato de bencilo

Al producto de la etapa anterior (~213 g, ~0,9 moles) se le añadió MeTHF (2 l) y DIPEA (233 ml, 1,34 moles). La mezcla reactiva se enfrió a 0°C y se agregó cloroformiato de bencilo (140 ml, 0,98 moles) gota a gota. La mezcla reactiva se agitó durante 30 minutos a 0°C, durante 2 horas desde 0°C hasta la temperatura ambiente y luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (1,6 l) y la mezcla reactiva se agitó durante 10 min. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico (1,6 l) y agua (1,6 l). Se separaron las capas y la capa orgánica se redujo hasta un 20%. Se agregó MeTHF (1 l) y se redujo el volumen al ~20%. La solución del intermedio crudo del epígrafe se utilizó directamente en la siguiente etapa.

c. Síntesis del aducto de *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de bencilo con bisulfito

Al producto de la etapa anterior (~302 g, ~ 0,62 mol) con acetonitrilo (2 l) y se le añadió HCl 1 M (2 l) y la mezcla reactiva se agitó a 30°C durante 7 h. Se agregó acetato de etilo (2 l) y la mezcla reactiva se agitó durante 10 min. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1,5 l); se separaron de nuevo las fases y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 M (1 l). Se añadió bisulfito sódico (71,4 g, 0,69 moles) y la mezcla reactiva se agitó durante la noche y luego se filtró. El reactor y la torta de filtración se lavaron con acetato de etilo (1 l). La solución resultante se secó al aire durante 2 horas y al vacío durante la noche para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (199 g, pureza > 99% por HPLC). El filtrado se trató por el mismo procedimiento para dar un segundo lote del compuesto del epígrafe (30 g).

Preparación 25: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

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

En un matraz de 3 l se introdujo hidrocloreuro de 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (383,9 g, 1,06 mol), HCl 6 M (800 ml) y MeTHF (200 ml). La suspensión resultante se calentó a 70°C durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva se transfirió a un reactor de 12 l y se enfrió a 10°C. El matraz de reacción se lavó con MeTHF (1 l) y se añadió al reactor de 12 l. Se agregó NaOH (al 50% en peso en agua, 200 ml) y más NaOH (al 50% en peso, 150 ml) en porciones hasta llegar a pH ~ 13. Se separaron las fases; la capa acuosa se extrajo con MeTHF (1 l) y las capas de MeTHF reunidas se lavaron con salmuera (1 l). El disolvente se redujo por evaporación rotatoria a 30 hasta 40°C, dando el intermedio del epígrafe (360 g) en forma de un aceite espeso. Se añadió EtOH (1,5 l) y el volumen se redujo a ~ 500 ml y luego se ajustó a 1,8 l.

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

Al 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (en EtOH 95%, 400 ml, 0,20 moles) preparado en la etapa anterior se le añadió HCl 6 M (45 ml) y luego MeTHF (50 ml). La mezcla reactiva se purgó con nitrógeno, se calentó a 40°C y se agregó paladio sobre carbono (al 10% en peso, 8 g). El reactor se presurizó con hidrógeno (3 x 20 psi) y luego se hidrogenó a 20 psi a 40°C durante 18 h. La mezcla reactiva se filtró a través de Celite, se concentró, se lavó con MeTHF (2 x 100 ml), se filtró a través de un filtro de vidrio grueso, se lavó con MeTHF (10 ml) y se secó sobre el filtro para dar la sal de HCl del intermedio del epígrafe en forma de un sólido blanco (31 g de isómero único (isómero exo indetectable por HPLC)). De las aguas madres se recuperaron 5,2 g más de producto.

c. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenol

En un matraz de 500 ml se introdujo hidrocloreuro de 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (115 g, 0,45 moles) y ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 100 ml, 0,88 moles). La mezcla se calentó a 120°C y se mantuvo a dicha temperatura durante 24 h con agitación. Se añadió más solución de ácido bromhídrico (25 ml) y la mezcla reactiva se calentó con agitación durante 6 horas y luego se enfrió a 70°C. Se agregó acetonitrilo (200 ml) y la suspensión resultante se enfrió a 10°C y luego se filtró; la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (50 ml) para dar la sal de HBr del intermedio del epígrafe (99 g, > 99% de pureza) en forma de un sólido blanco granuloso.

d. Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etanona

A una solución de hidrobromuro de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (54,4 g, 0,19 moles), tolueno (210 ml) y trietilamina (40 ml, 0,29 moles) se le añadió anhídrido trifluoroacético (54 ml, 0,38 moles) en 20 minutos. La mezcla reactiva se agitó a 40°C durante 2 h. Se agregó acetato de etilo (370 ml) y salmuera en agua (1:1, 265 ml). La mezcla reactiva se agitó durante 15 minutos y se separaron las fases. Se añadió bicarbonato sódico saturado (300 ml) a la capa orgánica y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 265 ml), se secó sobre sulfato sódico y la mayor parte del disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se añadió tolueno (100 ml) y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria para dar el intermedio crudo del epígrafe.

e. Preparación de trifluorometansulfonato de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenilo

En un matraz de 500 ml se introdujo la solución de acetato de etilo (220 ml) del producto intermedio de la etapa anterior (32,8 g, 0,11 moles) y trietilamina (23 ml, 0,17 moles). La disolución se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota cloruro de trifluorometansulfonilo (14 ml, 0,13 moles). La mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se agregó bicarbonato sódico saturado (200 ml), se separaron las capas, se añadió salmuera (150 ml) a la capa orgánica, se separaron de nuevo las capas y el disolvente se eliminó de la capa orgánica para dar el intermedio crudo del epígrafe.

f. Preparación de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzonitrilo

En un matraz de 100 ml se introdujo trifluorometansulfonato de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenilo (25,3 g, 58,7 μ moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,81 g, 0,9 μ moles), 1,1'-bis(difenilfosfin)-

ferroceno (1,01 g, 1,8 mmoles) y cianuro de cinc (4,2 g, 35,8 mmoles). El matraz se purgó tres veces con nitrógeno durante 5 minutos y luego se colocó al vacío durante 5 minutos. Se agregó al matraz DMF (150 ml) y agua destilada (2,5 ml). La solución se purgó con nitrógeno, agitando durante 10 minutos, se calentó a 120°C y se agitó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Al completarse la reacción se añadieron 20 g de producto de un lote anterior preparado por el mismo procedimiento y se agitó durante 20 minutos.

La mayor parte del disolvente se eliminó por destilación y la solución se enfrió a 22°C. Se añadió acetato de etilo (445 ml) y la solución resultante se filtró a través de Celite. Se agregó bicarbonato sódico (450 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera diluida (2 x 95 ml) y se filtró a través de sulfato sódico. El volumen se redujo aproximadamente a 50 ml eliminando acetato de etilo. Se añadió alcohol isopropílico (150 ml) y la solución se agitó a 22°C durante 1 h. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con alcohol isopropílico (2 x 25 ml) para dar el intermedio del epígrafe (33,5 g, 100% puro por HPLC) en forma de un sólido blanquecino/ligeramente marrón. Del filtrado se recogió más producto (6,3 g, > 98% de pureza por HPLC).

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

Se calentó una solución de 3-*endo*-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzocitrilo (10 g, 32 mmoles) en ácido sulfúrico (96%, 12 ml) a 50°C con agitación y se mantuvo a esa temperatura con agitación durante 2 h. La mezcla reactiva se enfrió a 22°C y se añadió lentamente a un matraz de 500 ml que contenía NaOH 5 N (90 ml) y metanol (100 ml) y se había enfriado a 10°C. Se filtraron los precipitados salinos y el filtrado se agitó a 22°C durante 1 h. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida. Se agregó MeTHF (150 ml) al residuo y la mezcla reactiva se agitó a 22°C durante 5 minutos. Se separaron las capas y se añadió MeTHF (100 ml) a la fase acuosa. Se separaron las capas y se añadió salmuera (150 ml) a las capas orgánicas combinadas. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre carbonato potásico y se filtró y se eliminó el disolvente. Se añadió al residuo, agitando, una mezcla de EtOH (25 ml) y HCl concentrado (2,6 ml), y luego MTBE (25 ml), y la solución se agitó a 22°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron al aire para dar la sal de HCl del compuesto del epígrafe (8 g, 97% de pureza por HPLC) en forma de un sólido blanco.

30 **Ejemplo 1: Síntesis de *N*-bencil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-acetamida**

Se disolvió a temperatura ambiente 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol, preparado por los métodos de las preparaciones 1 y 2 (246 mg, 0,73 mmoles), en diclorometano (3,6 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (123 mg, 0,95 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó cloruro de acetoxiacetilo (119 mg, 0,87 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante unos 30 minutos. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. La mezcla oleosa se disolvió luego en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar sales de TFA de un producto monoacilado (62 mg) y un subproducto bisacilado (160,9 mg). La sal de TFA del subproducto bisacilado (160,9 mg) se disolvió en etanol (2 ml) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido sódico acuoso (1,0 ml) durante unos 30 minutos. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (46,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₀N₂O₃: 395,24; encontrado: 395,3.

45 **Ejemplo 2: Síntesis de *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)acetamida**

A una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol preparado por los métodos de las preparaciones 1 y 2 (25 mg, 0,044 mmoles) en diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,177 mmoles), seguido de cloruro de acetilo (0,044 mmoles). Al cabo de 10 minutos se concentró la mezcla reactiva. El residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (10 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₀N₂O₂: 379,23; encontrado: 379,2.

55 **Ejemplos 3-5**

Empleando procesos similares al del Ejemplo 2, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por 0,044 mmoles del cloruro de acilo adecuado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 3-5.

Ejemplo 3 ciclo-pentancarboxil-bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-amida (18,3 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₆N₂O₂: 433,29; encontrado: 433,2.

60 Ejemplo 4 *N*-bencil-2-etil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)butiramida (15,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₈N₂O₂: 435,30; encontrado: 435,2.

Ejemplo 5 *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)succinamato de metilo (19,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₄N₂O₂: 451,26; encontrado: 451,2.

65 **Ejemplo 6: Síntesis del ácido *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-succinámico**

A una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol preparado por los métodos de las preparaciones 1 y 2 (110 mg, 0,195 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (101 mg, 0,78 mmoles), seguido de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (44 mg, 0,29 mmoles). Después de unos treinta minutos se concentró la mezcla reactiva. El residuo se disolvió en etanol (2 ml), se trató con hidróxido de litio monohidrato (33 mg, 0,78 mmoles) en agua (1 ml) durante unos treinta minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (46,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂N₂O₂: 437,25; encontrado: 437,12.

Ejemplo 7: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-[8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol preparada por el método de las preparaciones 1 y 3 (25 mg, 0,044 mmoles) en diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (34 mg, 0,26 mmoles), seguido de cloruro de acetilo (0,044 mmoles). La mezcla reactiva se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en etanol (0,2 ml) y se hidrolizó con NaOH acuoso 1 N (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (12 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₆N₂O₂: 385,29; encontrado: 385,2.

Ejemplos 8-14

Empleando procesos similares al del Ejemplo 7, pero sustituyendo el cloruro de acetilo por 0,044 mmoles del cloruro de acilo adecuado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 8-14.

Ejemplo 8 *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}propionamida (7,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₈N₂O₂: 399,30; encontrado: 399,2.

Ejemplo 9 ciclopentancarboxil-ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida (16,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₂N₂O₂: 439,34; encontrado: 439,2.

Ejemplo 10 ciclohexancarboxil-ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida (14 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄N₂O₂: 453,35; encontrado: 453,4.

Ejemplo 11 *N*-ciclohexilmetil-3-ciclopentil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}propionamida (11,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₂: 467,37; encontrado: 467,4.

Ejemplo 12 *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-metilbutiramida (14,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₂O₂: 427,33; encontrado: 427,4.

Ejemplo 13 *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (10,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₆N₂O₃: 401,28; encontrado: 401,2.

Ejemplo 14 *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-2-fenilacetamida (16,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀N₂O₂: 461,32; encontrado: 461,2.

Ejemplo 15: Síntesis del ácido 1-[(ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-carbamoil]metil]ciclohexil}acético

A una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-[8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (24 mg, 0,042 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) a la temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (22 mg, 0,17 mmoles), seguido de anhídrido 1,1-ciclohexandiacético (0,042 mmoles). Al cabo de 20 minutos se completó la reacción y se concentró la mezcla reactiva. El residuo se disolvió en metanol y se hidrolizó con NaOH acuoso 1 N (0,1 ml) a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₈N₂O₄: 525,37; encontrado: 525,2.

Ejemplos 16-17

Empleando procesos similares al del ejemplo 15, pero sustituyendo el anhídrido 1,1-ciclohexandiacético por 0,042 mmoles del anhídrido listado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 16 y 17.

Ejemplo 16 ácido {1-[(ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}carbamoil]metil]ciclohexil}acético reactivo: anhídrido 3,3-tetrametileneglutarico (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₆N₂O₄: 511,36; encontrado: 511,2.

Ejemplo 17 ácido 2-(ciclohexilmetil-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}carbamoil)ciclohexancarboxílico reactivo: anhídrido 1,2-ciclohexandicarboxílico (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₄N₂O₄: 497,34; encontrado: 497,2.

Ejemplo 18A: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}succinámico

A una solución del 3-*endo*-[8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol, preparado por el método

de las preparaciones 1 y 3 y convertido a la forma de base libre (83 mg, 0,24 mmoles), en diclorometano (2,5 ml) a temperatura ambiente, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (124 mg, 0,96 mmoles), seguido de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (72 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante unos 10 minutos y luego se concentró, se disolvió en etanol (2 ml) y se hidrolizó con hidróxido de litio monohidrato (61 mg) en agua (2 ml) durante unos 30 minutos. La mezcla reactiva se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₃₈N₂O₄: 443,29, encontrado: 443,2.

Ejemplo 18B: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)succinámico

A una solución de la sal de TFA del 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol, preparada por el método de la preparación 4 y análogamente al de la preparación 11 (70 mg, 0,12 mmoles), en diclorometano (0,4 ml) a temperatura ambiente, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles), seguido de anhídrido succínico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos 10 minutos, antes de concentrarla. Luego el residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. El residuo se liofilizó y el sólido se disolvió en una mezcla de MeOH (1,0 ml) y agua (2,0 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (30 mg) a temperatura ambiente durante treinta minutos. El producto se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (28,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₄: 443,29; encontrado: 443,5. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,10-7,155 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, oscuro 2H), 3,10-3,12 (m, 3H), 2,67 (s, 4H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,706-1,875 (m, 8H), 1,238-1,30 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 19: Síntesis del ácido 4-(ciclohexilmetil-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-carbamóil)-3,3-dimetilbutírico

A una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparada por el método de las preparaciones 1 y 3 (25 mg, 0,044 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) a la temperatura ambiente se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,18 mmoles) y luego anhídrido 3,3-dimetilglutárico (9 mg, 0,07 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla reactiva se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (13,3 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄N₂O₄: 485,34; encontrado: 485,4.

Ejemplo 20: Síntesis del ácido [(ciclohexilmetil-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-carbamóil)metanosulfonil]acético

A una solución de ácido metoxicarbonilmetanosulfonilacético (10 mg, 0,525 mmoles) en dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmoles). Dos horas más tarde a esta mezcla agitada se le agregó una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (100 mg, 0,175 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmoles) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla reactiva se calentó a 65°C durante 3 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se diluyó con etanol (2,0 ml) y se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (150 mg) en agua (1,5 ml) durante unos 30 minutos. Se eliminaron los disolventes y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (28,3 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₆S: 507,26, encontrado: 507,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,1-7,17 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,63-6,72 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (brs, 2H), 3,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H oscuro), 3,13-3,2 (m, 3H), 2,51-2,53 (m, 4H), 1,69-1,88 (m, 8H), 1,19-1,33 (m, 3H), 0,92-1,06 (m, 2H).

Ejemplo 21: Síntesis del ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-malonámico

A una solución de malonato de mono-*tert*-butilo (84 mg, 0,53 mmoles) en dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmoles). Dos horas más tarde, a esta mezcla agitada se le agregó una solución de la sal de TFA del 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (100 mg, 0,175 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmoles) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla reactiva resultante se calentó a 65°C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La mezcla reactiva se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento y luego se secó al vacío durante 30 minutos. El residuo se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla reactiva se diluyó con agua (5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (51,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₂O₄: 429,28; encontrado 429,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,11-7,17 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 4,08 (brs, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,58 (s deformado, 1H), 3,24 (d, J = 6,9 Hz, 2H oscuro), 3,14-3,18 (m, 3H), 2,51-2,54 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,69-1,89

(m, 8H), 1,24-1,31 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 22: Síntesis de 3-sec-butil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-urea

5 A una disolución de la sal de TFA del 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (30 mg, 0,053 mmoles) en dimetilformamida (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmoles), seguido de isocianato de sec-butilo (0,079 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (17,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₃N₃O₂: 442,35; encontrado: 442,4.

Ejemplos 23-28

15 Empleando procesos similares al del ejemplo 22, pero sustituyendo el isocianato de sec-butilo por 0,079 mmoles del isocianato listado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 23 a 28.

Ejemplo 23 3-bencil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (13,2 mg); reactivo: bencilisocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₁N₃O₂: 476,33; encontrado: 476,2.

20 Ejemplo 24 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (12,0 mg); reactivo: 3,4-metilenedioxifenil isocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₉N₃O₄: 506,30; encontrado: 506,2.

Ejemplo 25 1-ciclohexilmetil-3-(3-fluorofenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}urea (14,3 mg); reactivo: 3-fluorofenil isocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₈FN₃O₂: 480,30; encontrado: 480,2.

25 Ejemplo 26 1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-3-pentilurea (14,6 mg); reactivo: pentilisocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₅N₃O₂: 456,36; encontrado: 456,4.

Ejemplo 27 1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobencil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (13,6 mg); reactivo: 4-fluorobencil isocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀FN₃O₂: 494,34; encontrado: 494,2.

30 Ejemplo 28 1-ciclohexilmetil-3-(4-difluorometoxifenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-urea (21,8 mg); reactivo: 4-difluorometoxifenil isocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₉F₂N₃O₃: 528,31; encontrado: 528,2.

Ejemplo 29A: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]}etil-succinamato de metilo

35 A una solución del 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (114 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmoles) seguido de una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,20 mmoles) en diclorometano (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos 10 minutos, se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (5 ml), se filtró y se purificó HPLC preparativa de fase inversa para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de una sal blanca (46,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₀N₂O₄: 457,31; encontrado: 457,3.

Ejemplo 29B: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]}etil-succinamato de metilo

45 A una disolución de la sal de bis TFA del 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de la preparación de 4 y de forma análoga al de la preparación 11 (88 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmoles), seguido de una solución en DCM (0,15 ml) de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,18 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos 10 minutos. Por espectrometría de masas (electrospray) se comprobó que aún había material de partida libre. Se agregó más cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,05 mmoles). Cuando la reacción se consideró completa por HPLC analítica, la mezcla reactiva se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (44,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₀N₂O₄: 457,31; encontrado: 457,5. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,10-7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (brs, 2H), 3,70-3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,26-3,28 (m, 2H oscuro), 3,08-3,11 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 4H), 2,47-2,49 (m, 4H), 2,04-2,1 (m, 2H), 1,708-1,878 (m, 8H), 1,21-1,38 (m, 3H), 0,95-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 30: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]}etil-2-metansulfonilacetamida

65 A una solución de ácido metansulfonilacético (0,10 mmoles) en dimetilformamida (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (21 mg, 0,13 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante aproximadamente una hora antes de añadir una mezcla de la sal de TFA del 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-

3-il-fenol (preparado por el método de las preparaciones 1 y 3) (30 mg, 0,053 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mmoles) en dimetilformamida (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con ácido acético al 50% en agua (8 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (7,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₈N₂O₄S: 463,27, encontrado: 463,5.

Ejemplo 31: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-succinamida

10 A una solución de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}succinámico, el producto del ejemplo 18 (95 mg, 0,17 mmoles), en dimetilformamida (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (165 mg, 1,02 mmoles). Una hora más tarde se agregó acetato amónico (79 mg, 1,02 mmoles), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (132 mg, 1,02 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (5,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃: 442,31; encontrado: 442,5.

Ejemplo 32: Síntesis de 1-ciclohexilmetil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}urea

20 A una disolución de la sal de TFA del 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparado por el método de las preparaciones 1 y 3 (30 mg, 0,05 mmoles) en dimetilformamida (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmoles), seguido de 3,4-dimetoxifenilisocianato (14 mg, 0,078 mmoles). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró por evaporación rotatoria, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe (13,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₃N₃O₄: 522,34, encontrado: 522,2.

Ejemplos 33-38

30 Empleando el método general del ejemplo 7, pero sustituyendo el intermedio de ciclohexilamina por la bencilamina adecuadamente sustituida obtenida como en la preparación 3, y el intermedio 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol obtenido como en la preparación 1 y sustituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de acilo apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 33-38.

35 Ejemplo 33 *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (9,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₃: 413,23, encontrado: 413,2.

Ejemplo 34 ácido *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-succinámico (12,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁FN₂O₄: 455,24, encontrado: 455,2.

40 Ejemplo 35 *N*-(3-fluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-metilbutiramida (9,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅FN₂O₂: 439,28, encontrado: 439,2.

Ejemplo 36 *N*-(2,6-difluorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (9,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₃: 431,22, encontrado: 431,2.

Ejemplo 37 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-metilbutiramida (13,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₄F₂N₂O₂: 457,27, encontrado: 457,2.

45 Ejemplo 38 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (11,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₂: 415,22, encontrado: 415,2.

Ejemplos 39-42

50 Empleando el método general del ejemplo 21, pero sustituyendo el intermedio de ciclohexilamina por la bencilamina adecuadamente sustituida obtenida como en la preparación 3, y el intermedio 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol obtenido como en la preparación 1 y sustituyendo el malonato de mono-*terc*-butilo por el ácido metansulfonilacético en los ejemplos 40 y 42, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 39-42.

55 Ejemplo 39 ácido *N*-(3-fluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}malonámico (11,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉FN₂O₄: 441,22; encontrado: 441,2.

Ejemplo 40 *N*-(3-fluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-2-metansulfonilacetamida (25,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁FN₂O₄S: 475,21, encontrado: 475,2.

Ejemplo 41 ácido *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}malonámico (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈F₂N₂O₄: 459,21, encontrado: 459,2.

60 Ejemplo 42 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-2-metansulfonilacetamida (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀F₂N₂O₄S: 493,20, encontrado: 493,2.

Ejemplo 43: Síntesis de *N*-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida

65 A una disolución de la sal de bis TFA del 3-*endo*-{8-[2-(4-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol

preparado por los métodos de las preparaciones 4 y 3 (30 mg, 0,05 mmoles) en diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmoles) y luego cloruro de acetoxiacetilo (0,075 mmoles). Una vez comprobado el final de la reacción por espectrometría de masas, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria y los residuos se disolvieron en EtOH (0,2 ml) y se hidrolizaron con hidróxido de litio monohidrato (17 mg) en agua (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (16,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₃: 413,23, encontrado 413,2.

10 **Ejemplo 44: Síntesis de *N*-(4-clorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}acetamida**

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 43 y utilizando la bencilamina adecuadamente sustituida de la preparación 3 se obtuvo la sal de TFA del compuesto del epígrafe (19,1 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉ClN₂O₃: 429,20, encontrado: 429,2.

Ejemplo 45: Síntesis de 2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-*N*-(4-trifluorometilbencil)acetamida

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 43 y utilizando la bencilamina sustituida obtenida según la preparación 3 se produjo la sal de TFA del compuesto del epígrafe (19,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉F₃N₂O₃: 463,22; encontrado: 463,2.

25 **Ejemplo 46A: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

30 A una disolución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida preparado por el método de las preparaciones 5 y 6 (111 mg, 0,188 mmoles) en diclorometano (0,94 ml) a -20°C se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmoles), seguido de cloruro de acetoxiacetilo (27 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla reactiva se agitó de -20°C a -10°C durante unos 30 minutos, antes de parar la reacción con bicarbonato sódico saturado y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento que se disolvió en EtOH (1,0 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 0,56 mmoles) en agua (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (58,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃: 422,25; encontrado: 422,3.

40 **Ejemplo 46B: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

45 A una disolución de la 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida obtenida por el método de preparación de 13 (102 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de [bencil-(2-oxoetil)carbamoil]acetato de metilo (164 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (2 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (131 mg). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante unos treinta minutos y se comprobó por espectrometría de masas que la reacción se había completado. Luego la reacción se concentró y se redisolvió en EtOH (6 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (111 mg) en agua (4 ml) durante unos treinta minutos. Entonces, la mezcla se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (115,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃: 422,25; encontrado: 422,4; RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,26-7,47 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,59-2,62 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H).

55 **Ejemplo 47: Síntesis de ácido *N*-{2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-*N*-ciclohexilmetil-succinámico**

60 A una solución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida preparada por el método de las preparaciones 5 y 7 (114 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (0,95 ml) a la temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (98 mg, 0,76 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a -30°C antes de añadir una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilp (30 mg, 0,20 mmoles) en DCM (0,5 ml). Una vez completada la reacción se concentró la mezcla. El residuo se redisolvió en EtOH (2 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (32 mg) en agua (1 ml) durante unos 30 minutos. La mezcla se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (63,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₉N₃O₄: 470,30; encontrado: 470,5.

65 **Ejemplo 48: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

A una disolución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida preparada por el método de las preparaciones 13 y 9 (734 mg, 1,23 mmoles) en diclorometano (5 ml) a la temperatura ambiente se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (625 mg, 4,9 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a -20°C antes de añadir una solución de cloruro de acetoxiacetilo (184 mg, 1,35 mmoles) en DCM (2 ml). A los cinco minutos se completó la reacción, tal como confirmó el análisis por espectrometría de masas. La mezcla reactiva se concentró, se disolvió en EtOH (15 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (309 mg) en agua (5 ml) durante unos 30 minutos. Después la mezcla reactiva se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (15 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe (585,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₃O₃: 428,29; encontrado: 428,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,09 (brs, 2H), 3,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,2-3,35 (m, oscuro 1H), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 8H), 1,15-1,35 (m, 3H), 0,87-1,16 (m, 2H).

15 **Ejemplo 49: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetil-fenilacetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida**

A una disolución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida preparada por el método de las preparaciones 5 y 7 (112 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmoles). La mezcla resultante se enfrió luego a -40°C antes de agregar una solución de cloruro de fenilacetilo (32 mg, 0,21 mmoles) en DCM (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a una temperatura entre -40°C y -20°C durante unos 30 minutos. El análisis por espectrometría de masas confirmó que la reacción se había completado. Después de concentrar, el residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (27,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₁N₃O₂: 488,33; encontrado: 488,8.

30 **Ejemplo 50: Síntesis de *N*-{2-[3-*endo*-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-*N*-ciclohexil-metil-succinamato de metilo**

A una disolución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida preparada por el método de las preparaciones 5 y 7 (97 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmoles). La mezcla resultante se enfrió luego a -20°C antes de agregar una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (29 mg, 0,19 mmoles) en DCM (0,1 ml), seguida de otra porción de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,20 mmoles) en DCM (0,3 ml). A los 30 minutos el análisis de un alícuota por LC-MS dio el peso molecular deseado. Luego la mezcla reactiva se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (8 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (46,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₁N₃O₄: 484,32; encontrado: 484,5.

40 **Ejemplo 51: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(3-*sec*-butil-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida**

Seguendo el método del ejemplo 32, la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida preparada por el método de las preparaciones 5 y 9 (30 mg, 0,05 mmoles) se hizo reaccionar con *sec*-butilisocianato (0,075 mmoles). La purificación proporcionó la sal de TFA del compuesto del epígrafe (24,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₄O₂: 469,35; encontrado: 469,4.

50 **Ejemplo 52: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-pentilureido)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida**

A una disolución de la sal de bis TFA de la 3-*endo*-{8-[2-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida preparada por el método de las preparaciones 5 y 9 (30 mg, 0,05 mmoles) en DMF (0,4 ml) a la temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,20 mmoles), seguida de pentilisocianato (0,075 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (23,3 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₆N₄O₂: 483,37; encontrado: 483,4.

60 **Ejemplos 53-55**

Empleando el método general del ejemplo 52 y sustituyendo el pentilisocianato por el isocianato adecuado se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 53-55.

Ejemplo 53 3-*endo*-{8-[2-[1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobencil)-ureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (30,3 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₁FN₄O₂: 521,33; encontrado: 521,2.

65 Ejemplo 54 3-*endo*-{8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (24,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₀N₄O₄: 533,31; encontrado: 533,2; RMN-H¹ (CD₃OD,

300 MHz) δ (ppm): 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, solapado don disolvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).
 5 Ejemplo 55 3-endo-[8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida (24,5 mg) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₄O₂: 455,33; encontrado: 455,4; RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, solapado don disolvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).

10 **Ejemplo 56: Síntesis de 3-endo-(8-[2-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida**

A una disolución de ácido metansulfonilacético (90 mg, 0,65 mmoles) en DMF (0,2 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmoles). Una hora más tarde se agregó 3-endo-[8-[2-ciclohexilmetilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida preparada por el método de las preparaciones 12 y 9 (30 mg, 0,05 mmoles), seguida de N,N-diisopropiletilamina (84 mg, 0,65 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente durante 60 horas. Después se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (3 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (35,1 mg).
 15 (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₄S: 490,27; encontrado: 490,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,38 (brs, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,04-3,33 (m, oscuro 5H), 3,21 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 4H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 8H), 1,22-1,29 (m, 3H), 0,94-1,01 (m, 2H).
 20

25 **Ejemplo 57: Síntesis de 3-endo-(8-[2-[(aminoacetil)-ciclohexilmetilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida**

A una solución de n-terc-butoxicarbonilglicina (43 mg, 0,30 mmoles) en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (32 mg, 0,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se agregó a esta mezcla la sal de bis TFA de la 3-endo-[8-[2-ciclohexilmetilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida preparada por el método de las preparaciones 12 y 9 (30 mg, 0,05 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmoles). La mezcla reactiva resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche. Después de concentrar el residuo se trató con TFA al 50% en DCM (1 ml). Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (15,9 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₈N₄O₂: 427,31; encontrado: 427,2.
 30
 35

Ejemplo 58A: Síntesis de 3-endo-(8-[2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

A una disolución de ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico (98 mg, 0,67 mmoles) en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (109 mg, 0,67 mmoles). Tras agitar a la temperatura ambiente durante una hora se agregó a esta mezcla la sal de bis TFA de la 3-endo-[8-[2-ciclohexilmetilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida preparada por el método de las preparaciones 12 y 9 (100 mg, 0,167 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (87 mg, 0,67 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a 60°C durante dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 2 ml), NaOH 1 N (2 ml) y salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió luego en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó a 65°C por la noche. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (3,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (15,9 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂: 458,30; encontrado: 458,2.
 40
 45
 50 RMN-H¹ (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 4,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,94-4,12 (m, 3H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,20-3,27 (oscuro 2H solapado parcialmente con disolvente), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,52 (brs, 4H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 8H), 1,09-1,22 (m, 3H), 0,88-0,95 (m, 2H).

55 La sal de TFA del compuesto del epígrafe (4,45 g, 7,78 mmoles), preparada por el método arriba descrito usando los reactantes 3-endo-[8-[2-ciclohexilmetilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida, preparada por el método de las preparaciones 13 y 9, y (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio, se disolvió en metanol (< 10 ml) y se diluyó con DCM (400 ml). La solución orgánica se lavó con NaOH 1 M (500 ml). La capa acuosa básica se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (500 ml). La capa orgánica se secó sobre carbonato potásico. La solución se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del epígrafe (3,09 g, 87%) en forma de un sólido vítreo. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂: 458,30; encontrado: 458,5. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,81-7,83 (s, 1H), 7,61-7,65 (br s, 1H), 7,55-7,60 (d, 1H), 7,30-7,35 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 4,80-4,82 (d, 0,8 H), 4,62-4,65 (d, 0,64 H), 4,50-4,60 (m, 1,1 H), 4,22-4,38 (m, 0,83 H), 4,10-4,20 (m, 0,65 H), 3,00-3,50 (m, 8H), 2,70-2,99 (m, 2H), 2,00-2,30 (m, 4H), 1,60-1,80 (m, 2H),
 60
 65 1,43-1,60 (m, 4H), 1,22-1,40 (m, 3H), 0,93-1,19 (m, 3H), 0,82-0,94 (m, 2H).

Ejemplo 58B: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sulfato cristalinoa. Preparación de N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de bencilo

5 En un matraz de 100 ml se introdujo un aducto de N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de bencilo-bisulfito (3,94 g, 1 mmol) y MeTHF (35 ml), seguido de agua (25 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió NaOH 1 M (8 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se separaron las capas y el volumen de la capa orgánica se redujo a ~ 8 ml para obtener el intermedio crudo del epígrafe.

b. Preparación de 2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil-ciclohexilmetil-carbamato de bencilo

15 Al producto de la etapa anterior se le agregó DMF (15 ml), seguido del hidrocloreuro de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (2,67 g, 1 mmol), preparado por el proceso de preparación 25 y luego DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 10°C y luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,25 g, 2 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se enfrió a 10°C. Se añadió acetato de isopropilo (100 ml), seguido de NaOH 1 M (50 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1: 1, 2 x 50 ml) y el volumen de la capa orgánica se redujo a ~ 10 ml para proporcionar el intermedio crudo del epígrafe.

c. Preparación de 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

25 Al producto de la etapa anterior se le añadió EtOH (30 ml) y HCl concentrado (1,5 ml). La solución se purgó con nitrógeno, se agregó 10% de paladio sobre carbono (470 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se hidrogenó a 30 psi durante la noche. Después de purgar con nitrógeno durante 2 minutos, la solución se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó hasta ~ 10 ml. Se añadió acetato de isopropilo (40 ml) y NaOH 1 M (20 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se separaron las fases y se eliminó disolvente orgánico hasta 5-10 ml. Se agregó acetato de isopropilo (20 ml) y se redujo el volumen a ~ 8 ml, y se le añadió acetato de isopropilo (20 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se aisló por filtración, el matraz de reacción y la torta de filtración se lavaron con acetato de isopropilo (10 ml) para obtener el intermedio del epígrafe (2,4 g, 98% de pureza) en forma de un sólido blanquecino.

d. Preparación de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sulfato (hidrato)

35 En un matraz de 500 ml se cargó 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (31 g, 83,9 mmoles) y DMF (150 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos; luego se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)-fosfonio (56,8 g, 109 mmoles) y (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (15,6 g, 92,3 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó acetato de etilo (600 ml) y NaOH 0,5 M (300 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica contenía (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxil {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida (~ 84 mmoles) cruda, que no fue aislada.

45 La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 300 ml) y se separaron las fases. A la capa orgánica se le añadió H₂SO₄ 2 M (42 ml) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetonitrilo (300 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2-6 h. El producto se aisló por filtración, la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (200 ml), se secó al aire durante 2 horas y después al vacío a temperatura ambiente durante 20 horas para dar el compuesto del epígrafe (40 g, 97% de pureza por HPLC) en forma de polvo blanco.

e. Síntesis del 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sulfato cristalino

55 En un matraz de 100 ml se introdujo 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sulfato en forma de hidrato (2 g) y metanol (40 ml). La suspensión resultante se calentó a 65°C en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, dando lugar a una disolución completa. La solución se enfrió a temperatura ambiente agitando. Se eliminaron unos 20 ml de disolvente a presión ligeramente reducida y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por filtración y el frasco y la torta de filtración se lavaron con acetonitrilo (2 x 5 ml). La torta de filtro se secó al aire durante 2 horas y luego al vacío a la temperatura ambiente durante la noche, para dar el compuesto del epígrafe (1,71 g, > 99% de pureza por HPLC, ~85% de rendimiento) en forma de polvo blanco.

65 Una muestra preparada conforme al procedimiento anterior se analizó por RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,08 y 8,94 (dos series de BRS, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), desde 7,41 hasta 7,45 (m, 2H), 4,81, 5,00 y 5,30 (tres series de brs, 2H), 4,34 (m deformado, 1H), 4,00 y 4,05 (m deformado, 2H), 3,01-3,25 y 3,47-3,55 y 3,75-3,82 y (tres grupos de m, 10H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,99 (m deformado, 2H), 1,56-1,70 (m, 8H), 1,15-1,19 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 2H).

Ejemplo 58C: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida glicolato cristalino

5 Se disolvió 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (35 mg) en acetona acuosa (2% de agua, 98% de acetona, 0,46 ml). A esta disolución se le añadió ácido glicólico (0,78 M en acetonitrilo (0,10 ml). Se formó rápidamente un precipitado y al cabo de 2 h se convirtió en un material birrefringente. Se decantaron las aguas madres y el sólido restante se secó para obtener el compuesto del epígrafe. En la figura 1 se muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PDRXP) del material cristalino. Se observaron
10 picos de difracción a valores 2θ de $8,00 \pm 0,2$, $12,50 \pm 0,2$, $16,19 \pm 0,2$, $16,91 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $20,69 \pm 0,2$, $22,04 \pm 0,2$, $23,03 \pm 0,2$, $25,44 \pm 0,2$, $25,85 \pm 0,2$ y $28,76 \pm 0,2$.

Todos los datos de PDRXP aquí presentados se obtuvieron con un difractómetro Rigaku mediante radiación Cu Ka (30,0 kV, 15,0 mA) que opera en modo de exploración continua de 3° por minuto con una gradación de $0,03^\circ$.

Ejemplo 58D: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida oxalato cristalino

20 Se disolvió 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (25,4 mg) en acetona (0,34 ml). A esta solución se le añadió ácido oxálico 0,4 M en acetonitrilo (0,14 ml), seguido de agua (0,24 ml). La dispersión resultante se sonicó durante 30 segundos y después se añadió agua (0,045 ml) y DCM (0,015 ml). Al cabo de 4 días se recogió el compuesto del epígrafe por filtración al vacío, en forma de un sólido cristalino (19,8 mg). El PDRXP del material cristalino se muestra en la figura 2. Se observaron picos de difracción a valores 2θ de $5,84 \pm 0,2$, $13,80 \pm 0,2$, $17,03 \pm 0,2$, $23,00 \pm 0,2$ y $28,85 \pm 0,2$.

Ejemplo 59: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

El producto de la preparación 17 (~ 0,26 mmoles) se disolvió en DCM (0,5 ml) y se enfrió a 0°C . La mezcla reactiva se trató con *N,N*-diisopropiltilamina (100 mg, 0,78 mmoles) y después con cloruro de acetoxiacetilo (39 mg, 0,29 mmoles). La mezcla reactiva se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite crudo se disolvió en etanol (1 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (66 mg, 1,2 mmoles) en agua (0,5 ml). Al cabo de una hora se concentró la mezcla reactiva y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (38,7 mg). (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: 436,25; encontrado: 436,4.

Ejemplos 60-62

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 59 y sustituyendo el producto de la preparación 17 por el de las preparaciones 18, 19 y 20, respectivamente, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 60-62.

Ejemplo 60 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(3-fenilpropil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (66,7 mg) (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$: 450,27; encontrado: 450,4.

45 Ejemplo 61 3-endo-(8-{2-[(2-ciclohexiletíl)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (68,6 mg) (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$: 442,30; encontrado: 442,6.

Ejemplo 62 3-endo-(8-{2-[(3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (37,1 mg) (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$: 456,31, encontrado: 456,4.

Ejemplo 63 A: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 48, el producto de la preparación 21, 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (72,5 mg, 1 eq) se trató con cloruro de acetoxiacetilo (1,3 eq), se hidrolizó y se purificó por HPLC para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (14,4 mg). (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 464,27, encontrado: 464,2.

Ejemplo 63B: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

60 A una solución de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida preparada por el método de preparación 13 (2,15 g, 9,34 mmoles) en DCM (45,0 ml) a 0°C se le añadió ácido acético (0,56 g, 9,34 mmoles) seguido de una solución de acetato de [(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-oxoetil)-carbamoil]metilo (2,59 g, 8,9 mmoles) en DCM (10,0 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (2,26 g, 10,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se diluyó con DCM (40,0 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (20,0 ml) y salmuera (20,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar acetato de [(2-[3-endo-(3-fenilcarbamoil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil)-(4,4-difluorociclohexilmetil)carbamoil]metilo en forma de una espuma de
65

ligeramente amarillenta.

El producto de la etapa anterior se disolvió en metanol (20,0 ml) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,56 g, 13,4 mmoles) en agua (5,0 ml) durante 30 minutos. Se concentró la mezcla reactiva. El residuo se disolvió en ácido acético al 25% en agua (48,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparación de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe en forma de la sal de TFA (2,1 g). RMN- ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,17 (brs, 2H), 3,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,35-3,38 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,66-2,72 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 7H), 1,33-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 63C: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida fosfato cristalino

En un vial de vidrio de 4 ml a temperatura ambiente se disolvió 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (20 mg) en metanol (0,172 ml). A esta solución se le añadió ácido fosfórico 1,0 M en metanol (0,043 ml) y acetona (0,228 ml). La mezcla se agitó suavemente durante 16 horas a temperatura ambiente. El compuesto del epígrafe se recogió por filtración al vacío en forma de un polvo cristalino (13,4 mg). El PDRXP del material cristalino se muestra en la figura 3. Se observaron picos de difracción a valores 2θ de $5,51 \pm 0,20$, $7,27 \pm 0,20$, $17,30 \pm 0,20$, $18,05 \pm 0,20$, $19,94 \pm 0,20$, $20,39 \pm 0,20$, $21,89 \pm 0,20$, $24,62 \pm 0,20$, $26,66 \pm 0,20$, $27,38 \pm 0,20$, $28,52 \pm 0,20$, $29,21 \pm 0,20$ y $32,87 \pm 0,20$.

Ejemplos 64 a 74

Una disolución del producto de la preparación 22, 3-endo-[8-(2-bencilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol (509 mg, 1,45 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,76 ml) en diclorometano (12 ml) se distribuyó en 12 partes iguales, en viales que contenían respectivamente un cloruro de ácido apropiado (0,16 mmoles). Los frascos se agitados a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se concentraron al vacío. Cada residuo se disolvió en etanol (1 ml) y se agregó una solución de hidróxido de litio (6 eq) en agua (0,2 ml), y los viales se agitaron a 40°C durante 30 minutos. El contenido de los viales se concentró al vacío, se diluyó con ácido acético: agua 1:1 (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 64 a 74.

Ejemplo 64 ciclopropanecarboxil-(R)-bencil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil}amida (7,9 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: 419,26; encontrado 419,2.

Ejemplo 65 N-bencil-3-ciclopentil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil}propionamida (1,9 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$: 475,32; encontrado: 475,2.

Ejemplo 66 N-bencil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-2-fenilacetamida (3,9 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 469,28; encontrado: 469,2.

Ejemplo 67 N-bencil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-metilbutiramida (6,5 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: 435,29; encontrado: 435,2.

Ejemplo 68 N-bencil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-metilbutiramida (3,5 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: 409,24; encontrado: 409,2.

Ejemplo 69 N-bencil-2-ciclopentil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil}acetamida (2,6 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$: 461,31; encontrado: 461,2.

Ejemplo 70 ciclohexancarboxil-(R)-bencil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-amida (3,8 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$: 461,31; encontrado: 461,2.

Ejemplo 71 N-bencil-2-etil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletil}butiramida (3,8 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$: 449,31; encontrado: 449,2.

Ejemplo 72 ácido N-bencil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletil}succinámico (5,7 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: 451,25; encontrado: 451,2.

Ejemplo 73 ciclopentancarboxil-(R)-bencil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletil}lamida (5,2 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: 447,29; encontrado: 447,2.

Ejemplo 74 N-bencil-N-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil}acetamida (4,6 mg) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: 393,25; encontrado: 393,2.

Ejemplo 75: Síntesis de N-ciclohexilmetil-2-hidroxi-N-{2-[3-endo-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida

a. Preparación de ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-fenilmetansulfonilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de la sal de TFA de N-[3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-metansulfonamida, el producto de la preparación 23 (140 mg, 0,35 mmoles), en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de ciclohexilmetilo-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (116 mg, 0,455 mmoles) y luego triacetoxiborohidruro sódico (96 mg, 0,455 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio del epígrafe en forma de un residuo oleoso que se usó directamente en la

siguiente etapa. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₅N₃O₄S: 520,31; encontrado: 520,4.

b. Preparación de *N*-(3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-fenil)-metansulfonamida

- 5 El producto oleoso de la etapa anterior se trató con DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente durante treinta minutos. A continuación se concentró, se redisolvió en una mezcla 1: 1 de ácido acético y agua (6 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el intermedio del epígrafe en forma de su sal de bis TFA (38,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₇N₃O₂S: 420,26; encontrado: 420,4.

10 **c. Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]-8-il]-etil}-acetamida**

- A una solución del producto de la etapa anterior (39 mg, 0,06 mmoles) en DCM (0,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmoles), seguida de acetoxicloruro de acetilo (12 mg, 0,09 mmoles).
15 Cinco minutos más tarde, la reacción se concentró, se redisolvió en etanol (0,2 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,36 mmoles) en agua (0,2 ml) a temperatura ambiente durante treinta minutos. Después se reconcentró la mezcla reactiva y el residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de TFA (16,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₉N₃O₄S: 478,27; encontrado: 478,2.

20 **Ejemplos 76-204**

- En los siguientes ejemplos se preparó el intermedio de 8-azabicyclooctano-fenol o de 8-azabicyclooctano-benzamida según el proceso de preparación 13 con las siguientes excepciones: preparación 1: ejemplo 137; preparación 12,
25 etapas a hasta c: ejemplos 106-108 y 112; preparación 12: ejemplos 91, 101, 109-111 y 131.

Ejemplo 76: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-2-(*S*)-fenilacetamida

- 30 A una solución de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol (30 mg, 0,087 mmoles) en DMF (0,4 ml) se le añadió HATU (39,6 mg, 0,10 mmoles) y ácido (*S*)-hidroxifenilacético (15,2 mg, 0,1 mmoles). La mezcla reactiva se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del epígrafe en forma de una sal de TFA (8,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀N₂O₃: 477,30; encontrado: 477,4.

35 **Ejemplos 77-84**

Empleando procesos similares al del ejemplo 76, pero sustituyendo el ácido (*S*)-hidroxifenilacético por el ácido carboxílico apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 77-84.

- 40 Ejemplo 77: (*S*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-fenilpropionamida (15,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₂N₂O₃: 491,68; encontrado: 491,4.
Ejemplo 78: (*R*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilbutiramida (17,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₄N₂O₃: 505,34; encontrado: 505,4.
Ejemplo 79: 1-hidroxi-ciclopropanocarboxil-ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-amida (5,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₃: 427,29; encontrado: 427,4.
45 Ejemplo 80: (*S*)-2-hidroxi-4-metil-pentan-ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-amida (12,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₂O₃: 457,34; encontrado: 457,4.
Ejemplo 81: (*S*)-*N*-ciclohexilmetil-2-dimetilamino-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-fenilpropionamida (9,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₄₇N₃O₂: 518,37; encontrado: 518,6.
50 Ejemplo 82: 2-hidroxi-hexan-ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida (10,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₂O₃: 457,34; encontrado: 457,5.
Ejemplo 83: (*R*)-2-ciclohexil-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-acetamida (9,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₃: 483,35; encontrado: 483,2.
Ejemplo 84: (*S*)-2-ciclohexil-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-acetamida (14,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₃: 483,35; encontrado: 483,4.

55 **Ejemplos 85-89**

Empleando procesos similares al del ejemplo 76, pero sustituyendo el azabicyclooctano-fenol por 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il}benzamida y utilizando el ácido carboxílico apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los ejemplos 85-89.

- 60 Ejemplo 85: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2-hidroxi-3-fenilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (15,2 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₃N₃O₃: 518,33; encontrado: 518,4.
Ejemplo 86: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (19 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₅N₃O₃: 484,35; encontrado: 484,4.
65 Ejemplo 87: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxi-ciclopropanarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-

- Ejemplo 88: benzamida (15,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₉N₃O₃: 454,30; encontrado. 454,4.
 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2-dimetilamino-3-fenil-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (17,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₄₈N₄O₂: 545,38; encontrado: 545,4.
 Ejemplo 89: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (5,3 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₃N₃O₃: 470,33; encontrado: 470,4.

Ejemplo 90: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

- 10 A un vial cargado con sal HCl de ácido 4-dimetilaminobutírico (19,7 mg, 0,15 mmoles) se le añadió DMF (0,3 ml), seguido de HATU (57,0 mg, 0,15 mmoles). Después de agitar durante 1 h, la mezcla reactiva se trató con DIPEA (25,8 mg, 0,2 mmoles) y sal bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (30,0 mg, 0,05 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se calentó a 65°C durante la noche. Después de concentrar, el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua
 15 (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de una sal de bis TFA (4,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₆N₄O₂: 483,36; encontrado: 483,4.

Ejemplos 91-92

- 20 Empleando procesos similares al del ejemplo 90, pero sustituyendo el ácido 4-dimetilaminobutírico por el ácido carboxílico apropiado, se prepararon los compuestos de los ejemplos 91-92.
 Ejemplo 91: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxiciclopropancarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (18,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₉N₃O₃: 454,30; encontrado: 454,2.
 25 Ejemplo 92: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sal de bis TFA (24. mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₄O₃: 471,33; encontrado: 471,4.

Ejemplo 93: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de ácido 5-metil-2-fenil-1,3-dioxinan-5-carboxílico

- 35 En un matraz de fondo redondo se introdujo sucesivamente ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico (10,0 g, 74,5 mmoles), acetona (75,0 ml), benzaldehído-dimetilacetal (17,02 g, 111,0 mmoles) y ácido para-toluensulfónico monohidrato (0,71 g, 3,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y se secó al vacío para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,65 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,11 (s, 3H).

b. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

- 45 A una solución del producto de la etapa anterior (55,7 mg, 0,25 mmoles) en DMF (0.5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HATU (95,0 mg, 0,25 mmoles). Tras agitar durante 2 h la reacción se trató con sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (75,0 mg, 0,13 mmoles), seguido de DIPEA (64,9 mg, 0,50 mmoles). La reacción se calentó a 40°C durante la noche. Después de concentrar, el residuo se trató con una mezcla de ácido acético (2,1 ml) y agua (0,7 ml) a 70°C durante 2 horas y luego se reconcentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (24,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₃N₃O₄: 486,33; encontrado: 486,4.

Ejemplo 94: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-hidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de (S)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-butirato de litio

- 55 Una solución de (S)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-hidroxi-butirato de metilo (1,52 g, 6,52 mmoles) en metanol (20,0 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (273,8 mg, 6,52 mmoles) y agua (2,0 ml) durante 30 minutos, se concentró y se secó al vacío para dar un sólido blanco (1,26 g).

b. Preparación de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-4-amino-2-hidroxi-butiril]ciclohexilmetil-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

- 65 El producto de la etapa anterior (150,0 mg, 0,67 mmoles) se disolvió en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió sucesivamente sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (200,0 mg, 0,335 mmoles), HATU (253,3 mg, 0,67 mmoles) y DIPEA (173,2 mg, 1,34 mmoles).

Después de agitar durante 2 h, la mezcla reactiva se diluyó con acetato de etilo (100,0 ml), se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico semisaturado (20,0 ml), bicarbonato sódico saturado (15,0 ml) y salmuera (15,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio [(S)-3-(2-[3-(3-*endo*-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] etil)-ciclohexilmetil-carbamoil]-3-hidroxiopropil)- carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite amarillento (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₅₀N₄O₅: 571,4; encontrado: 571,6.

El producto intermedio se trató luego con DCM (1,5 ml) y TFA (2,5 ml) a temperatura ambiente durante treinta minutos. Después de concentrar, el residuo se disolvió en el 25% de ácido acético en agua (8,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal bis TFA del compuesto del epígrafe (194,4mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₄O₃: 471,3; encontrado: 471,6.

c. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril]ciclohexilmetilamino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A la disolución del producto de la etapa anterior (65,3 mg, 0,09 mmoles) en metanol (0,3 ml) se le añadió 37% de solución acuosa de formaldehído (0,02 ml, 0,27 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (14,0 mg, 0,27 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante veinte minutos antes de concentrarla. El residuo se disolvió en ácido acético al 25% en agua (6,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal bis TFA del compuesto del epígrafe (33,0mg). RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 5,3,37-3,44 (oscuro, 3H, solapado parcialmente con disolvente), 3,28-3,30 (2H oscuro, solapado parcialmente con disolvente), 3,20-3,22 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,61-2,70 (m, 4H), 2,09-2,18 (m, 4H), 1,74-1,88 (m, 8H), 1,25-1,36 (m, 3H), 1,04-1,12 (m, 2H), (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₆N₄O₃: 499,36; encontrado: 499,6.

Ejemplo 95: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-4-*terc*-butilamino-2-hidroxi-butiril]ciclohexilmetil-amino}etil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-4-amino-2-hidroxi-butiril]ciclohexilmetilamino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (29,0 mg, 0,04 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añadió DIPEA (20,7 mg, 0,16 mmoles) y yoduro de *terc*-butilo (14,7 mg, 0,08 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 2 h. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 25% en agua y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (4,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₅₀N₄O₃: 526,38; encontrado: 526,6.

Ejemplo 96: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(S)-4-dietilamino-2-hidroxi-butiril]amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

Mediante un proceso similar al del ejemplo 95, sustituyendo el yoduro de *terc*-butilo por yoduro de etilo (3,0 eq), se preparó la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₅₀N₄O₃: 527,39; encontrado: 527,2.

Ejemplo 97: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxiopropionil)amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de [2-{2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil)-ciclohexilmetil-carbamoil]-2-hidroxi-etil]-carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo

Mediante un proceso similar al del ejemplo 94 (b), sustituyendo el (S)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-butirato de litio por ácido 3-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-hidroxiopropiónico (163,7 mg, 0,5 mmoles, 2,0 eq), se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de aceite amarillento. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₅₀N₄O₅: 679,4; encontrado: 679,6.

b. Preparación de 3-*endo*-(8-{2-[3-amino-2-hidroxiopropionil]-ciclohexilmetilamino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

El producto de la etapa anterior se trató con DMF (2,0 ml) y piperidina (0,4 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (93,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₀N₄O₃: 457,3; encontrado: 457,4.

c. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxiopropionil)amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 94 c, se preparó la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₄O₃: 485,34; encontrado: 485,4.

Ejemplo 98: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxi-butirilamino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-

benzamida

A una disolución de γ -butirolactona (170,0 mg, 1,98 mmoles) en metanol (0,5 ml) se le añadió agua (0,2 ml) e hidróxido de litio monohidrato (83 mg, 2,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se secó al vacío para dar el intermedio 4-hidroxi butirato de litio en forma de un sólido blanco. El intermedio (18,3 mg, 0,17 mmoles) se añadió a una mezcla de sal bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (50 mg, 0,083 mmoles) y DIPEA (58,3 μ l, 0,33 mmoles) en DMF (0,4 ml). Luego se agregó HATU (63,1 mg, 0,17 mmoles) y la mezcla reactiva resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (6 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 4,13 (brs, 2H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31-3,35 (3H oscuro, solapado con disolvente), 3,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43-2,53 (m, 6H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 10H), 1,12-1,26 (m, 3H), 0,89-0,98 (m, 2H), (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$: 456,31; encontrado: 456,4.

Ejemplos 99-100

Utilizando procesos similares a los del ejemplo 98 y sustituyendo la γ -butirolactona por la lactona apropiada, se prepararon los compuestos de los ejemplos 99 a 100.

Ejemplo 99: 3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxi butiril)amino]etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA, (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$: 472,31; encontrado: 472,4.

Ejemplo 100: 3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-3,4-dihidroxi butiril)amino]etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA, (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$: 472,31; encontrado: 472,4

Ejemplo 101: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**a. Preparación de 3-*endo*-(8-[2-ciclohexilmetil-amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida**

Siguiendo el procedimiento de las preparaciones 9 y 12 se hizo reaccionar 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (1,18 g) con ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de *tert*-butilo (1,57 g) para dar {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-carbamato de *tert*-butilo, que luego se trató con DCM y TFA. El producto crudo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (15,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (1,65 g). RMN- ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33-3,40 (oscuro, 3H, solapado con disolvente), 2,96 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67-2,67 (m, 4H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,70 1,84 (m, 8H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,03-1,10 (m, 2H), (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$: 370,28; encontrado: 370,2.

b. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa anterior (33,0 mg, 0,055 mmoles) en DCM (0,3 ml) a temperatura ambiente se le añadió DIPEA (28,4 mg, 0,22 mmoles) y luego sal de HCl de cloruro de dimetilaminoacetilo (12,6 mg, 0,08 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 10 minutos y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (16,1 mg). (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$: 455,33; encontrado: 455,2.

Ejemplos 102-103

Utilizando un proceso similar al del ejemplo 101 y sustituyendo el cloruro de dimetilaminoacetilo por el cloruro adecuado se prepararon los compuestos de los ejemplos 102-103.

Ejemplo 102: 3-*endo*-(8-(2-((ciclohexilmetil)(*N,N*-dimetilsulfamoil)amino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (21,2 mg). (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 477,28; encontrado: 477,2.

Ejemplo 103: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$: 442,30; encontrado: 442,4.

Ejemplo 104: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi propionil]-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida**a. Preparación de 3-aminometil-adamantan-1-ol**

A una mezcla vigorosamente agitada de ácido sulfúrico concentrado (22,7 ml) y ácido nítrico al 65% (2,3 ml) a 0°C se le añadió C-adamantan-1-il-metilamina (2,0 g, 12,12 mmoles) gota a gota. La mezcla reactiva se agitó durante 2 horas a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 24 h, se enfrió a 0°C y paró lentamente con hielo (10,8 g). La mezcla se dejó calentar al ambiente al derretirse hielo durante la noche, se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con hidróxido sódico (50 g) en pequeñas porciones. Se filtró la pasta resultante de color

marrón y la torta de filtración se lavó con DCM (200 ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (1,09 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₉N: 182,2; encontrado: 182,2.

5 b. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)aminoetil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida

A una solución de sal de HCl de 3-endo-(8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (108,6 mg, 0,60 mmoles) en DCM (5,0 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (137,8 mg, 0,65 mmoles) seguido del producto de la etapa anterior (190,0 mg, 0,50 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarla. El residuo se disolvió en ácido acético al 25% en agua (6,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del epígrafe (91,0 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₉N₃O₂ 438,3; encontrado: 438,4.

15 c. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxiopropionil]-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il})benzamida

A una suspensión (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (28,0 mg, 0,17 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (62,5 mg, 0,164 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución. Al cabo de 1 hora se agregó DIPEA (87,9 mg, 0,68 mmoles), seguida del producto de la etapa anterior (60,0 mg, 0,085 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se trató con una mezcla de ácido acético (2,1 ml) y agua (0,7 ml) a 70°C durante 1 h. Después de concentrar, el residuo oleoso se disolvió en ácido acético al 50% en agua (3,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe (6,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₃N₃O₅: 526,32; encontrado: 526,4.

25 **Ejemplo 105: Síntesis de 3-endo-8-(2-[(2-hidroxiacetil)-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida, sal**

A una disolución de sal bis TFA de 3-endo-(8-{2-[(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida (132,2 mg, 0,20 mmoles) en DCM (1,0 ml) se le añadió DIPEA (0,14 ml, 0,79 mmoles), seguido de cloruro de acetoxiacetal (54,6 mg, 0,40 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó durante 5 minutos y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol (2,0 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (50,0 mg, 1,2 mmoles) durante 30 minutos y se reconcentró. El residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (23,4 mg). RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 4,46 y 4,44 (dos series de s, 2H total), 4,25 y 4,20 (dos series de brs, 2H total), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,36 (brs, 2H), 2,24-2,30 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,62-1,85 (m, 12H). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₁N₃O₄: 496,31; encontrado: 496,4.

40 **Ejemplos 106-112**

Empleando procesos similares a los de los ejemplos 104b y 105, así como el oxoetil-8-azabicyclooctano y el cloruro adecuados, se prepararon los compuestos de los ejemplos 106 a 112.

45 Ejemplo 106: *N*-adamantan-1-ilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)acetamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₀N₂O₃: 453,31; encontrado 453,2.

Ejemplo 107: *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-(2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)acetamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₀N₂O₂: 437,31; encontrado: 437,2.

50 Ejemplo 108: ácido *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-(2-[3-endo-3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)succinámico sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₂N₂O₄: 495,31; encontrado: 495,2.

Ejemplo 109: 3-endo-(8-{2-[adamantan-1-ilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₁N₃O₃: 480,31; encontrado: 480,2.

Ejemplo 110: ácido *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-(2-[3-endo-(3-carbamoylfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)succinámico sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₃N₃O₄: 522,33; encontrado: 522,2.

55 Ejemplo 111: 3-endo-(8-{2-(acetil-adamantan-1-ilmetil-amino)etilo}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₁N₃O₂: 464,32; encontrado: 464,2.

Ejemplo 112: ácido *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-(2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)succinámico sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀F₂N₂O₄: 473,22; encontrado: 473,2.

60 **Ejemplo 113: Síntesis de *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-(2-[3-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-succinamil-3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida**

a. Preparación de 2-(2,6-difluorobencilamino)etanol

65 Una mezcla de bromuro de 2,6-difluorobencilo (3,7 g, 17,8 mmoles) y etanolamina (6,46 ml, 107 mmoles) en etanol (18 ml) se calentó a 16 h 75°C. La mezcla reactiva se concentró y el residuo resultante se diluyó con diclorometano

(50 ml). La capa orgánica se repartió con agua (75 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (3,25 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₁F₂NO: 188,08; encontrado: 188,1. RMN-H¹ (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7,37-7,34 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,82 (br s, 1H).

b. Preparación de (2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-etil)-carbamato de *tert*-butilo

A la solución del producto de la etapa anterior (3,25 g, 17,4 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota a través de una jeringa una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,40 g, 15,6 mmoles) durante 5 min. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva cruda se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó sucesivamente con HCl aq 1 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (4,46 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉F₂NO₃: 288,13; encontrado: 288,2.

c. Preparación de (2,6-difluorobencil)-(2-oxoetil)-carbamato *tert*-butilo

A la solución del producto de la etapa anterior (4,46 g, 15,5 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió sucesivamente dimetilsulfóxido (1,79 g, 23 mmoles), DIPEA (5,01 g, 38,9 mmoles) y complejo de trióxido de azufre-piridino (6,20 g, 38,9 mmoles). Después de 30 minutos, la reacción se lavó sucesivamente con HCl aq 1 N (3 x 100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se filtró y se eluyó con DCM. Después de concentrar, el compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,31 g). RMN-H¹ (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (d, J = 24,6, 2H), 1,31 (s, 9H).

d. Preparación de {2-[3-*endo*-(3-carbamoylfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]etil}-(2,6-difluorobencil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 3-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (120 mg, 0,56 mmoles) en DCM (2 ml) a 0°C se le añadió una solución del producto de la etapa anterior (193 mg, 0,68 mmoles) en DCM (1 ml) y luego triacetoxiboro-hidruro sódico (144 mg, 0,68 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla reactiva se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅F₂N₃O₃: 500,26; encontrado: 500,1.

e. Preparación de: 3-*endo*-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

El residuo oleoso de la etapa anterior se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y coevaporó tres veces con acetato de etilo, se diluyó con DCM y se alcalinizó a pH = 8,0 con bicarbonato sódico saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite oscuro (200 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇F₂N₃O: 400,21; encontrado: 400,4.

f. Síntesis de 3-*endo*-(8-[2-[(2,6-difluorobencil)-2-hidroxiacetil]amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A una disolución de la sal mono-TFA de la 3-*endo*-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (132 mg, 0,26 mmoles) en DCM (1 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (132 mg, 1,0 mmoles). La mezcla reactiva se trató con cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 0,34 mmoles) durante 30 minutos. Se concentró la mezcla reactiva y el aceite crudo se disolvió en etanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (66 mg, 1,65 mmoles) en agua (0,2 ml). Se concentró el disolvente y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (30,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₃: 458,22; encontrado: 458,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,025 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4-3,3 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,08 (t, J = 5,6, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,6-2,3 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

Ejemplos 114-118

Empleando procesos similares al del ejemplo 113 (f) y el cloruro apropiado, se prepararon los compuestos de los ejemplos 114-118.

Ejemplo 114: 3-*endo*-(8-(2-((2,6-difluorobencil)(*N,N*-dimetilsulfamoyl)amino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₂F₂N₄O₃S: 507,22; encontrado: 507,4.

Ejemplo 115: 3-*endo*-(8-[2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₃F₂N₃O₃: 486,25; encontrado: 486,4.

Ejemplo 116: 3-*endo*-(8-[2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₃: 472,23; encontrado: 472,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400

MHz) δ (ppm): 8,023 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,4-3,3 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H).

5 Ejemplo 117: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2,2-dimetilpropionil) amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅F₂N₃O₂: 484,27; encontrado: 484,4.

Ejemplo 118: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-metansulfonilamino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉F₂N₃O₂S: 478,19; encontrado: 478,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4-3,3 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H).

15 Ejemplo 119: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A una solución de ácido metansulfonilacético (80,8 mg, 0,58 mmoles) en DMF (1,0 ml) se le añadió HATU (220 mg, 0,58 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se trató con la sal mono-TFA de la 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (150 mg, 0,29 mmoles) y DIPEA (74,8 mg, 0,58 mmoles) a 45°C durante 6 h. Se concentró el disolvente y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (52,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₄S: 520,20; encontrado: 520,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04-3,03 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,26 (s, 3H), 3,15 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).

Ejemplos 120-129

Empleando procesos similares al del ejemplo 119 y el ácido carboxílico o el carboxilato adecuados se prepararon los compuestos de los ejemplos 120-129.

30 Ejemplo 120: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-3-fenilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅F₂N₃O₃: 548,26; encontrado: 548,4.

Ejemplo 121: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₇F₂N₃O₃: 514,28; encontrado: 514,4.

35 Ejemplo 122: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((R)-2,3-dihidroxi-3-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₄: 488,23; encontrado: 488,4.

Ejemplo 123: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2,3-dihidroxi-3-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₄: 488,23; encontrado: 488,2.

40 Ejemplo 124: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-3-propionil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₃: 472,23; encontrado: 472,4; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

45 Ejemplo 125: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅F₂N₃O₃: 500,26; encontrado: 500,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,4-3,3 (1H oscuro, solapado con disolvente), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). El reactivo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de litio se preparó tratando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de metilo (5,0 g, 37,7 mmoles) en metanol (45 ml) con hidróxido de litio monohidrato (1,6 g, 37,8 mmoles).

50 Ejemplo 126: 3-*endo*-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈F₂N₃O₂: 467,22; encontrado: 467,2. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,4 a 3,3 (1H oscuro, solapado con disolvente), 3,09 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,06-2,05 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 127: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(1-hidroxiciclopropanarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁F₂N₃O₃: 484,23; encontrado: 484,4.

60 Ejemplo 128: 3-*endo*-(8-{2-[(2-*terc*-butoxiacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₇F₂N₃O₃: 514,28; encontrado: 514,4.

Ejemplo 129: 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(trans-4-hidroxi-ciclohexanarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₇F₂N₃O₃: 526,28; encontrado: 526,4.

65 Ejemplo 130: Síntesis de 3-*endo*-(8-{3-[ciclohexilmetil(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de 3-endo-[8-(3-hidroxiopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

Una mezcla de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (326,7 mg, 1,42 mmoles) y 3-bromo-1-propano (217,1 mg, 1,56 mmoles) en EtOH (1,0 ml) se calentó a 70°C durante una hora. Después de concentrar, el residuo se coevaporó tres veces con DCM y se secó al vacío para dar el compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color amarillento. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄N₂O₂: 289,2; encontrado: 289,0.

b. Preparación de metansulfonato de 3-endo-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propilo

El producto de la etapa anterior se disolvió en DCM (7,0 ml). A la solución resultante se le añadió DIPEA (367 mg, 2,84 mmoles), seguido de cloruro de metansulfonilo (275,2 mg, 2,41 mmoles) y DMAP (24,2 mg, 0,20 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se conservó a 4°C durante la noche. Se concentró la mezcla reactiva y el residuo oleoso se secó al vacío para dar un aceite de color naranja que se usó directamente en la siguiente etapa.

c. 3-endo-[8-[3-(ciclohexilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

La mitad del producto crudo de la etapa anterior se disolvió en DMF (0,8 ml) y se trató con DIPEA (183,2 mg, 1,42 mmoles) y ciclohexilmetilamina (200,6 mg, 1,77 mmoles) a 75°C durante 1 h. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (8,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de bis TFA (103,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₇N₃O: 384,3; encontrado: 384,4.

d. Síntesis de 3-endo-(8-[3-(ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)benzamida

A una solución del producto de la etapa anterior (100,0 mg, 0,164 mmoles) en DCM (0,6 ml) se le añadió DIPEA (84,4 mg, 0,65 mmoles), seguido de cloruro de acetoxiacetilo (24,5 mg, 0,18 mmoles). A los cinco minutos se concentró la reacción. El residuo se disolvió en metanol (0,6 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (41,32 mg, 0,984 mmoles) en agua (0,6 ml) durante treinta minutos. La mezcla reactiva se concentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de ácido acético al 50% en agua (6,0 ml) y agua (2,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de TFA (22,1 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃: 442,30; encontrado: 442,6. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,36-3,38 (1H oscuro, solapado parcialmente con disolvente), 3,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 131: Síntesis de 3-endo-[8-[3-(acetilciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

A una solución de sal bis TFA de 3-endo-[8-[3-(ciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida (30,0 mg, 0,05 mmoles) en DCM (0,2 ml) se le añadió DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmoles), seguida de anhídrido acético (7,65 mg, 0,075 mmoles). Treinta minutos después se concentró la reacción. El residuo se disolvió en etanol (0,4 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (12,6 mg, 0,30 mmoles) en agua (0,4 ml) durante treinta minutos. La mezcla reactiva se concentró y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del epígrafe en forma de su sal de TFA (26,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂: 426,30; encontrado: 426,2.

Ejemplo 132: Síntesis de 3-endo-(8-[3-(ciclohexilmetil-(2-metansulfonilacetil)amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de ácido metansulfonilacético (20,7 mg, 0,15 mmoles) en DMF (0,2 ml) se le añadió *N,N*-carbonil-diimidazol (24,3 mg, 0,15 mmoles) a temperatura ambiente. Treinta minutos después se añadió a la mezcla agitada DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmoles) y 3-endo-[8-[3-(ciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida bis TFA (30,0 mg, 0,05 mmoles). La mezcla reactiva resultante se calentó a 65°C durante 3 horas, se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de TFA (16,0 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄S: 504,28; encontrado: 504,2.

Ejemplo 133: Síntesis de 3-endo-(8-[3-(bencil-(2-hidroxiacetil)amino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

Empleando el procedimiento del ejemplo 130 se hizo reaccionar sal de bis TFA de 3-endo-[8-(3-bencilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida (100 mg, 0,165 mmol) con cloruro de acetoxiacetilo (24,5 mg, 0,18 mmoles) para obtener la sal de TFA del compuesto del epígrafe (22,6 mg). RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, 5H). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃: 436,25; encontrado: 436,4.

Ejemplo 134: Síntesis de 3-endo-(8-{3-[bencil-((S)-2-hidroxi-propionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida5 **a. Preparación de bencil-(3-hidroxi-propil)-carbamato de *tert*-butilo**

A una mezcla de sal de HCl de 3-bencilamino-1-propanol (2,0 g, 9,9 mmoles) en DCM (49,0 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (1,72 ml, 9,9 mmoles), seguido de una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,94 g, 8,91 mmoles) en DCM (20,0 ml). Tras agitar 3 horas a 0°C, la mezcla reactiva se lavó sucesivamente con HCl 1 N (2 x 10,0 ml), bicarbonato sódico saturado (10,0 ml) y salmuera (10,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento (2,22 g). RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,20-7,39 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 1,61 (brs, 2H), 1,44 (s, 9H).

15 **b. Preparación de bencil-3-oxo-propilcarbamato de *tert*-butilo**

A la solución del producto de la etapa anterior (2,22 g, 7,38 mmoles) en DCM (37,0 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (2,38 g, 18,45 mmoles), seguido de DMSO (0,86 g, 11,07 mmoles) y complejo piridina-trióxido de azufre (2,93 g, 18,45 mmoles). Después de agitarla durante 30 minutos a 0°C la mezcla reactiva se diluyó con DCM (20,0 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (10,0 ml), bicarbonato sódico saturado (10,0 ml) y salmuera (10,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento que aún se purificó por cromatografía de fase normal para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (1,54 g). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,73 (s, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (brs, 2H), 2,65 (brs, 2H), 1,46 (s, 9H).

25 **c. Preparación de 3-endo-[8-(3-bencilamino-propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida**

A una solución del producto de la etapa anterior (972,6 mg, 3,25 mmoles) en DCM (16,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (747,5 mg, 3,25 mmoles), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (826,6 mg, 3,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de diluirla con DCM (40,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (20,0 ml) seguido de salmuera (20,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. El residuo oleoso se trató con una mezcla de TFA (5,0 ml) y DCM (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se concentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de agua (4,0 ml) y acetonitrilo (3,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de bis TFA (1,22 g). RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 6H), 4,27 (6, 2 H), 4,08 (br s, 2H), 3,35-3,38 (1H oscuro, solapado parcialmente con disolvente), 3,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₃O: 378,25; encontrado: 378,4.

40 **d. Síntesis de 3-endo-(8-{3-[bencil-((S)-2-hidroxi-propionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

A una disolución del producto de la etapa anterior (30,0 mg, 0,06 mmoles) en DCM (0,5 ml) se le agregó DIPEA (32,4 mg, 0,24 mmoles), seguido de cloruro de acetoxiacetilo (9,8 mg, 0,072 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se completó al instante. Después de concentrar, el residuo resultante se disolvió en metanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (15,1 mg, 0,36 mmoles) durante la noche. Se concentró la reacción y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de su sal de TFA (23,4 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₃: 450,27; encontrado: 450,4.

50 **Ejemplos 135-199**

Empleando procesos descritos en los ejemplos anteriores se prepararon los siguientes compuestos adicionales por reacción del correspondiente intermedio de fórmula (II) con un reactante de cloruro de ácido, ácido carboxílico o carboxilato adecuado, tal como se indica en el esquema A (i), seguida en casos específicos de una etapa de N-alquilación. Los intermedios de fórmula (II) se prepararon por reacción de un aldehído de fórmula (IV) con una azabicyclooctilbenzamida, según el proceso del ejemplo 134 (c), tal como se indica en el esquema B. Los aldehídos de la fórmula (IV) se prepararon mediante el proceso general descrito en el esquema F, tal como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 134 (a) y (b).

Ejemplo 135: 3-endo-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil]fenetilamino}etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄: 466,27; encontrado: 466,4.

60 Ejemplo 136: 3-endo-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)fenetilamino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄S: 498,23; encontrado: 498,4.

Ejemplo 137: acetato de (bencil-{2-[3-endo-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil} carbamoil)metilo sal de TFA (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂N₂O₄: 437,24; encontrado: 437,4.

65 Ejemplo 138: 3-endo-(8-{2-[bencil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,10 (brs, 2H),

- 3,85-3,91 (m, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,31-3,34 (1H oscuro, solapado parcialmente con disolvente), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,64 (brs, 4H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H); (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₄: 452,25; encontrado: 452,2.
- 5 Ejemplo 139: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄: 466,26; encontrado: 466,4.
- Ejemplo 140: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-((*R*)-2,3-dihidroxipropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄: 466,26; encontrado: 466,4.
- 10 Ejemplo 141: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2,3-dihidroxibutiril)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₇N₃O₄: 480,28; encontrado: 480,4.
(continuación)
- Ejemplo 142: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,04 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 & 3,92 (dos series de brs, 2H), 3,6 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,53-2,72 (m, 4H), 1,96-2,11 (m, 4H), 1,74-1,80 (m, 2H), (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄S: 498,23; encontrado: 498,2.
- 15 Ejemplo 143: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₇N₃O₃: 464,28; encontrado: 464,4.
- Ejemplo 144: 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₃O₂: 462,30; encontrado: 462,4.
- 20 Ejemplo 145: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₁F₂N₃O₄: 522,31; encontrado: 522,2.
- Ejemplo 146: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclobexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄: 494,28; encontrado: 494,4.
- 25 Ejemplo 147: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((*R*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄: 494,28; encontrado: 494,4.
- Ejemplo 148: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (m deformado, 2H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65-2,68 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 7H), 1,36-1,45 (m, 2H), (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄S: 526,25; encontrado: 526,4.
- 30 Ejemplo 149: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((*S*)-4-dimetilamino-2-hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de bis TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄F₂N₄O₃: 535,34; encontrado: 535,4.
- 35 Ejemplo 150: 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((*S*)-2-hidroxi-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 1H), 3,32-3,46 (oscuro m, 3H, solapado parcialmente con disolvente), 3,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 2,11-2,16 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 7H), 1,37-1,43 (m, 5H); (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₃: 478,28; encontrado: 478,4.
- 40 Ejemplo 151: 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈FN₃O₄: 476,28; encontrado: 476,4.
- 45 Ejemplo 152: 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆FN₃O₃: 446,27; encontrado: 446,4.
- Ejemplo 153: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄: 472,31; encontrado: 472,4.
- 50 Ejemplo 154: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentihnetil)-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₃O₄: 444,28; encontrado: 444,4.
- Ejemplo 155: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil)-((*R*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₃O₄: 444,28; encontrado: 444,4.
- Ejemplo 156: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₃O₄S: 476,25; encontrado: 476,2.
- 55 Ejemplo 157: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₃O₃: 414,27; encontrado: 414,4.
- Ejemplo 158: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₄: 458,29; encontrado: 458,4.
- 60 Ejemplo 159: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₃O₄: 430,26; encontrado: 430,4.
- Ejemplo 160: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil)-((*R*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₃O₄: 430,26; encontrado: 430,4.
- Ejemplo 161: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₃O₄S: 462,23; encontrado: 462,2.
- 65 Ejemplo 162: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-metansulfonil-2-metil-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₄S: 490,27; encontrado: 490,2.

- Ejemplo 163: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₃O₃: 400,25; encontrado: 400,4.
- Ejemplo 164: 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-((S)-2-hidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₃O₃: 414,27; encontrado: 414,4.
- 5 Ejemplo 165: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₄S: 484,22; encontrado: 484,2; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 6H), 4,80 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (br s, 2H), 3,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,25 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,61-2,60 (m, 4H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H).
- 10 (continuación)
- Ejemplo 166: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₃: 450,27; encontrado: 450,2.
- Ejemplo 167: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((S)-2-hidroxi-1-oxopropil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃: 436,25; encontrado: 436,5; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 6H), 4,83-4,71 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,4 Hz, 3H).
- 15 Ejemplo 168: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₇N₃O₂: 448,29; encontrado: 448.
- 20 Ejemplo 169: 3-*endo*-(8-{2-(bencil-metansulfonilamino)etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₃O₃S: 442,21; encontrado: 442,2.
- Ejemplo 170: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃: 436,25; encontrado: 436,5.
- Ejemplo 171: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₇N₃O₃: 464,28; encontrado: 464,2.
- 25 Ejemplo 172: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(1-hidroxi-ciclopropancarbonil)amino]etil}-8-aza-bicio[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₃N₃O₃: 448,25; encontrado: 448,3.
- Ejemplo 173: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-cianoacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀N₄O₂: 431,24; encontrado: 431,5.
- 30 Ejemplo 174: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((R)-3-hidroxi-2-(S)-hidroxibutiril)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₄: 466,26; encontrado: 466,4.
- Ejemplo 175: 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((R)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₄: 452,25; encontrado: 452,2.
- Ejemplo 176: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₇N₃O₃: 428,28; encontrado: 428,4.
- 35 Ejemplo 177: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₃: 456,31; encontrado: 456,5.
- Ejemplo 178: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(trans-4-hidroxiciclohexanecarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₃N₃O₃: 482,33; encontrado: 482,5.
- 40 Ejemplo 179: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O: 440,32; encontrado: 440,4.
- Ejemplo 180: 3-*endo*-(8-{2-(ciclopentilmetil-metansulfonilamino)etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₃O₃S: 434,24; encontrado: 434,2.
- Ejemplo 181: 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(4-trifluorometilbencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀F₃N₃O₃: 490,22; encontrado: 490,4.
- 45 Ejemplo 182: 3-*endo*-(8-(2-((4-bifluorometilbencil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃F₃N₄O₃S: 539,22; encontrado: 539,5.
- Ejemplo 183: 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-bencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂F₃N₃O₄S: 552,21; encontrado: 552,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,56-7,54 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,26 (s, 3H), 3,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H).
- 50 Ejemplo 184: 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₄S: 502,21; encontrado: 502,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,25 (s, 3H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61-2,60 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H).
- 55 Ejemplo 185: 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorobencil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA ((*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀FN₃O₃: 440,23; encontrado: 440,4.
- 60 Ejemplo 186: 3-*endo*-(8-(2-((4-fluorometilbencil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₃FN₄O₃S: 489,23; encontrado: 489,5.
- Ejemplo 187: 3-*endo*-(8-{2-[(2-(3-fluorofenil)etil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₃: 454,24; encontrado: 454,2.
- 65 Ejemplo 188: 3-*endo*-(8-{2-[(2-(4-fluorofenil)etil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₃: 454,24; encontrado: 454,4; RMN-H¹ (CD₃OD,

400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,13 (br s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 189: 3-*endo*-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₄F₂N₃O₄S: 516,23; encontrado: 516,4; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,19 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 190: 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-[2-(4-hidroxifenil)etil]-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₄: 452,25; encontrado: 452,2.
- Ejemplo 191: 3-*endo*-(8-{2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₅S: 514,23; encontrado: 514,3.
- 15 Ejemplo 192: 3-*endo*-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀FN₃O₃: 440,23; encontrado: 440,4; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64-2,62 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H).
- 20 Ejemplo 193: 3-*endo*-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-metansulfonil-acetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₄S: 502,21; encontrado: 502,4; RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 4,8-4,9 (oscuro, 2H, solapado con disolvente), 4,56 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con disolvente), 3,25 (s, 3H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 194: 3-*endo*-(8-{2-[(2,2-difluoro-2-feniletil)-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₃₃F₂N₃O₄: 502,24; encontrado: 502,4.
- Ejemplo 195: 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-metil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄S: 504,28; encontrado: 504,4.
- 30 Ejemplo 196: 3-*endo*-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(4-metil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄: 472,31; encontrado: 472,4.
- Ejemplo 197: 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxi-acetil)-(4-trifluorometil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₃: 496,27; encontrado: 496,4.
- Ejemplo 198: 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₈F₃N₃O₄S: 558,25; encontrado: 558,4.
- 35 Ejemplo 199: 3-*endo*-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(4-trifluorometil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida sal de TFA (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅F₃N₃O₄: 526,28; encontrado: 526,4.

40 **Ejemplo 200: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)-aminol-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida**

a. Preparación de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio

45 A una solución de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (5,0 g, 31,25 mmoles) en MeOH (32,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,31 g, 31,25 mmoles) en agua (10,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos antes de concentrarla. El sólido blanco resultante se acabó de secar al vacío para dar el compuesto del epígrafe (4,59 g).

50 b. Preparación de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxil-(2-[3-*endo*-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-ciclohexilmetil-amida

Se disolvió 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (600 mg, 1,6 mmoles) en DMF (5 ml) y se añadió (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio sólido (270 mg, 1,78 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta disolverse el sólido; luego se agregó HATU sólido (687 mg, 1,78 mmoles). La solución de color amarillo brillante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del epígrafe (781 mg) en forma de un aceite amarillo crudo.

60 c. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-ciclohexilmetil-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

65 El producto bruto de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió HCl (acuoso) (10 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h; seguidamente la reacción se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en acetonitrilo/agua/TFA y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe en forma de polvo blanco (386 mg, 99,4% de pureza). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₄: 458,30; encontrado: 458,4.

Ejemplo 201: Síntesis de 3-endo-8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamidaa. Preparación de (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)metanol

5 A una solución agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopentancarboxílico (500 mg, 3,5 mmoles) en THF (25 ml) se le añadió complejo de borano-dimetilsulfuro 2,0 M en THF (1,8 ml, 3,5 mmoles) a 0°C. La mezcla reactiva se calentó y se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó cuidadosamente metanol (10 ml). La mezcla reactiva se concentró y se filtró. El filtrado se concentró para dar el intermedio del epígrafe en forma de aceite (250 mg, 56%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 4,5, 7,5 Hz, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

b. Preparación de 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropancarbaldehído

15 A una solución agitada del producto de la etapa anterior y DIPEA (680 µl, 4,0 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de trióxido de azufre-piridina (620 mg, 3,9 mmoles) en DMSO (5 ml) a -20°C. Al cabo de 2 horas, la reacción se calentó a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (25 ml) y agua (25 ml). La materia orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el intermedio del epígrafe (45 mg, 18%).

c. Preparación de (2-hidroxi)etil)-carbamato de bencilo

25 Se agregó cloroformiato de bencilo (4,6 ml, 33 mmoles) a 0°C a una disolución agitada de etanolamina (4,0 g, 66 mmoles) en DCM (4 ml). Al cabo de 1 h la mezcla reactiva se calentó a la temperatura ambiente y se lavó con HCl 1,0 N (40 ml) y agua (40 ml). La materia orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. A una solución del producto crudo en acetato de etilo (30 ml) se le añadió hexano (30 ml). Los cristales resultantes se filtraron y secaron para dar el intermedio del epígrafe en forma de un sólido blanco (4,5 g, 70%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 07,04-07,29 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

d. Preparación de (2-oxo-etil)-carbamato de bencilo

35 A una solución agitada de (2-hidroxi)etil)carbamato de bencilo (1,0 g, 5,1 mmoles) y DIPEA (1,78 ml, 10,2 mmoles) en DCM (15 ml) se le agregó una disolución de trióxido de azufre-piridina (1,63 g, 10,2 mmoles) en DMSO (15 ml) a -20°C. Después de 1 h la reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (50 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el intermedio del epígrafe (810 mg, 82%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,5 (s, 1H) 7,4-7,2 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,9-3,3 (br, 1H).

e. Preparación de {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-carbamato de bencilo

45 Una suspensión de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida y (2-oxoetil) carbamato de bencilo (0,99 g, 6,2 mmoles) en DCM (20 ml) se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 6,1 mmoles) a la suspensión agitada. Después de agitarla durante 30 minutos, la mezcla reactiva se concentró. La mezcla reactiva cruda se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1,0 N (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el intermedio del epígrafe (1,4 g, 57%). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉N₃O₃: 408,22; encontrado: 408,5.

f. Preparación de 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzamida

55 Una solución del producto de la etapa anterior (1,4 g, 3,4 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió a hidróxido de paladio sobre carbono (50% en peso de agua, el 20% de Pd sobre base seca, 140 mg). La mezcla reactiva se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró a través de celite y se concentró para dar un aceite (1,0 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃N₃O: 274,19; encontrado: 274,5.

g. Preparación de 3-endo-8-{2-[2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

60 A una solución del producto de la etapa anterior (100 mg, 0,37 mmoles) y del producto de la etapa b (45 mg, 0,37 mmoles) en diclorometano (2 ml) y metanol (0,2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (93 mg, 0,44 mmoles). Después de agitar durante 1 h, la mezcla reactiva se concentró. La mezcla reactiva cruda se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con NaOH 1,0 N (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₇N₃O: 384,30, encontrado: 384,3.

h. Síntesis de 3-endo-8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

5 A una solución del producto de la etapa anterior (0,366 mmoles) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de acetoxiacetilo (50 µl, 0,44 mmoles). Al cabo de 1 h se concentró la mezcla reactiva y el aceite crudo resultante se agitó en metanol (2,0 ml) y NaOH 6,0 N (35 µl) durante la noche. La mezcla reactiva se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (30,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃: 442,30; encontrado: 442,4.

10 **Ejemplos 202 a 203**

Los intermedios para los ejemplos 202 y 203 se prepararon como sigue:

15 A una solución de 4-hidroxyciclohexancarboxilato de etilo como mezcla de isómeros *cis* y *trans* (8,7 g, 50,51 mmoles) en THF (300 ml) a 0°C se le añadió imidazol (4,8 g, 70,72 mmoles), DMAP (20% mol, 1,23 g, 10,10 mmoles), y *tert*-butildimetilclorosilano (9,1 g, 60,61 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y cloruro amónico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente y el aceite crudo se filtró a través de gel de sílice y se eliminó disolvente para dar 4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexancarboxilato de etilo (11,1 g, 77%) como mezcla de diastereoisómeros.

20 A una solución del producto de la etapa anterior (11,1 g, 38,7 mmoles) en MTBE (150 ml) y metanol (2,35 ml, 58,11 mmoles) se le añadió borohidruro de litio (1,27 g, 58,11 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a 50°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se paró con metanol. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó al vacío para dar [4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol crudo como mezcla de diastereoisómeros. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (10-40% de acetato de etilo/hexanos) para separar los diastereoisómeros *cis* y *trans*. Mancha superior (isómero *cis*) RMN-H¹ (300 MHz CD₃OD): 3,91-3,95 (m, 1H), 3,31-3,32 (d, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 7H), 0,85-0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). Mancha inferior (isómero *trans*) datos de RMN-H¹ (300 MHz CD₃OD): 3,49-3,53 (m, 1H), 3,27-3,28 (d, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,28-1,36 (m, 1H), 1,18-1,26 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,82-0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

30 **Ejemplo 202: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(*trans*-4-hidroxyciclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

35 a. Preparación de 4-toluensulfonato de *trans*-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-ciclohexilmetilo

A una solución de *trans*-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol (555 mg, 2,24 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,59 ml, 3,37 mmoles), DMAP (20% mol, 54 mg), y cloruro de *p*-toluensulfonilo (570 mg, 2,68 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se agregó DABCO (250 mg). La mezcla reactiva se agitó durante la noche. La solución se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio del epígrafe. RMN-H¹ (300 MHz CD₃OD): 7,75-7,77 (d, 2H), 7,40-7,42 (d, 2H), 3,80-3,81 (d, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,78-1,82 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,15-1,21 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 2H), 0,85-0,90 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

45 b. Preparación de 2-[(*trans*-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]amino]-etanol

50 A una solución de 4-toluensulfonato de *trans*-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-ciclohexilmetilo (600 mg, 1,50 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió etanolamina (2,0 ml, 25 eq). La solución se calentó a 50°C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre carbonato potásico. Se eliminó el disolvente para dar el intermedio crudo del epígrafe (0,44 g) en forma de un aceite de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₃₃NSi₂: 288,3, encontrado: 288,2.

c. Preparación de [trans-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-(2-hidroxi)etil)-carbamato de *tert*-butilo

55 A una solución del producto de la etapa anterior (0,44 g, 1,50 mmoles) en DCM (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (324 mg, 1,48 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre carbonato potásico. Se eliminó el disolvente para dar el intermedio del epígrafe (0,496 g) en forma de un aceite de color amarillo.

60 d. Preparación de [trans-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-(2-oxo)etil)-carbamato de *tert*-butilo

65 A una solución del producto de la etapa anterior (496 mg, 1,27 mmoles) en DCM (20 ml) a -15°C se le añadió DMSO (12,7 mmoles, 0,905 ml) y DIPEA (1,103 ml, 6,35 mmoles). La reacción se agitó durante 10 minutos y se agregó complejo de piridina-trióxido de azufre (1,01 g, 6,35 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio del epígrafe (480 mg) en forma de

un aceite de color amarillo.

e. Preparación de [trans-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-{2-[3-*endo*-(3-carbamóilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}carbamato de *tert*-butilo

5 A una solución del producto de la etapa anterior (480 mg, 1,24 mmoles) en DCM (20 ml) se le añadió 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (343 mg, 1,48 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 30 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro sódico (525 mg, 2,48 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe (700 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo crujiente. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₅₈N₃SiO₄: 600,4; encontrado: 600,6.

f. Preparación de 3-*endo*-(8-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexilmetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

15 El producto de la etapa anterior (700 mg, 1,16 mmoles) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (7 ml). La mezcla reactiva se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (100 ml) y NaOH 1 N (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe (425 mg, 94% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀N₃O₂: 386,3; encontrado: 386,5.

g. Preparación de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxil-{2-[3-*endo*-(3-carbamóilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilmetil)amida

25 A una solución del producto de la etapa anterior (425 mg, 1,10 mmoles) en DMF (15 ml) se le añadió (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxilato de litio (0,19 g, 1,21 mmoles) y HATU (0,46 g, 1,21 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua, con mezcla 1:1 de agua y bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera; después se secó sobre carbonato potásico. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe en forma de aceite amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₃N₃O₅: 514,3; encontrado: 514,5.

h. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

35 El producto de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y HCl (15 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla reactiva se diluyó con DCM (200 ml) y NaOH (150 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (45 mg) en forma de polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₂O₅: 474,29; encontrado: 474,4. RMN-¹H (300 MHz CD₃OD): 8,00-8,02 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,40-7,45 (t, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,40-1,85 (m, 4H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,01-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 203: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(*cis*-4-hidroxiciclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 202 y usando el correspondiente isómero *cis*, *cis*-[4-*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol en la etapa a, se preparó el compuesto del epígrafe. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₂O₅: 474,29; encontrado: 474,4. RMN-¹H (300 MHz CD₃OD): 8,00-8,02 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,40-7,50 (t, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 1,40-1,85 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 4H).

Ejemplo 204: Síntesis de ácido 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil]-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoico

a. Preparación de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoato de metilo

55 Se pesó 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (2,5 g, 9,36 mmoles) en un matraz de 200 ml y se purgó con nitrógeno. Se añadió metanol (100 ml) seguido de ácido clorhídrico en dioxano (7 ml de solución 4,0 N, 28 mmoles). La solución se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. El metanol se eliminó por evaporación y la mezcla reactiva se diluyó con DCM (200 ml) y NaOH (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa. Se reunieron las fracciones puras para obtener el intermedio del epígrafe (1.66 g) en forma de polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₀N₂: 246; encontrado: 246,3.

b. Preparación 3-*endo*-(8-{2-(benciloxicarbonil-ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzoato de metilo

A una solución del producto de la etapa anterior (1,66 g, 4,61 mmoles) en DCM (20 ml) y metanol (20 ml) se le añadió ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbamato de bencilo (1,27 g, 4,61 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 20 minutos, luego se agregó triacetoxiborohidruro sódico (1,95 g, 9,22 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 2 h y luego se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio del epígrafe (2,65 g, > 100% de rendimiento) en forma de un sólido crujiente de color amarillo que se usó directamente en el siguiente etapa.

c. Preparación de 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzoato de metilo

A una solución del producto de la etapa anterior (2,65 g) en etanol (20 ml) y en HCl acuoso (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10% e.p., 270 mg). La reacción se purgó con gas hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó por filtración y la reacción se diluyó con DCM (200 ml) y NaOH 1 N (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente para dar el intermedio del epígrafe (2,0 g) en forma de un aceite de color amarillo céreo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₆N₂O₂: 385,3; encontrado: 385,5.

d. Preparación de 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetil-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carbonil)amino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il)benzoato de metilo

A una solución del producto de la etapa anterior (2,0 g, 5,2 mmoles) en DMF (35 ml) se le añadió (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxilato de litio (0,72 g, 5,7 mmoles) y HATU (2,18 g, 5,7 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua, mezcla 1:1 de agua/bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera; después se secó sobre carbonato potásico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio crudo del epígrafe en forma de un aceite de color pardo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

e. Preparación de 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino)-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoato de metilo

El producto de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y HCl (15 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla reactiva se diluyó con DCM (200 ml) y NaOH (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el intermedio del epígrafe (2,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₀N₂O₅: 473,3; encontrado: 473,3.

f. Síntesis de ácido 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino)etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoico

A una solución del producto de la etapa anterior (2,2 g, 5,2 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (1,31 g, 31,2 mmoles) en agua (5 ml). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Una vez completada la hidrólisis del éster, el THF se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron para dar el compuesto del epígrafe (0,32 g) en forma de polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₅: 459,28; encontrado: 459,5.

Ensayo 1: ensayo de fijación de radioligandos a receptores opioides Mu de humanos, Delta de humanos y Kappa de cobayas

a. Preparación de las membranas

Se cultivaron células CHO-K1 (de ovario de hámster chino) transfectadas establemente con ADNc receptor de opioides mu humanos o kappa de cobayas en un medio Ham's-F12 suplementado con SFB al 10%, 100 unidades/ml de penicilina - 100 µg/ml de estreptomina y 800 µg/ml de geneticina en un incubador humidificado, con 5% de CO₂, 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 ~ 50-55 Ci/mmol) en un ensayo de unión de radioligandos sobre membranas.

Las células se cultivaron hasta 80-95% de confluencia (<25 pasajes de subcultivo). Para el pasaje de la línea celular, la monocapa celular se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se recolectó por agitación mecánica en 10 ml de PBS suplementado con EDTA 5 mM. Después de resuspenderlas, las células se transfirieron a 40 ml de medio de cultivo fresco para centrifugarlas 5 minutos a 1000 rpm y se suspendieron de nuevo en medio de cultivo fresco, empleando un número apropiado de subcultivos.

Para preparar la membrana, las células se recolectaron por agitación mecánica suave con EDTA 5 mM en PBS y luego por centrifugación (5 minutos a 2500 g). Los sedimentos se resuspendieron en tampón de ensayo (ácido 4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-etanosulfónico (N-(2-hidroxi)etil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico, HEPES) 50 mM), pH 7,4 y

se homogeneizaron con un disruptor Polytron sobre hielo. Se centrifugaron los homogenatos resultantes (5 minutos a 1200 g), se desecharon los sedimentos y se centrifugó el sobrenadante (20 minutos a 40.000 g). Los sedimentos se lavaron una vez por resuspensión en tampón de ensayo y se volvió a centrifugar (20 minutos a 40.000 g). Los sedimentos finales se resuspendieron en tampón de ensayo (1 frasco de T-225/1 ml de tampón de ensayo). La concentración de proteínas se determinó mediante un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad y las membranas se conservaron hasta su uso en alícuotas congelados a -80°C.

Las membranas de receptores opioides delta humanos (hDOP) se adquirieron a Perkin Elmer. Los valores de K_d y B_{max} indicados para estas membranas - determinados mediante análisis de saturación en ensayos de fijación del radioligando [3 H]-natriindol - fueron de 0,14 nM ($pK_d = 9,85$) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó mediante un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad. Las membranas se conservaron hasta su uso en alícuotas congelados a -80°C.

b. Ensayos de unión de radioligandos

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

Los datos de fijación se analizaron por regresión no lineal con el programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), usando el modelo de 3 parámetros para la competencia en un sitio. El mínimo de la curva se fijó al valor de fijación no específica, determinada en presencia de naloxona 10 μ M. Los valores de K_i para los compuestos de ensayo se calcularon, en Prism, a partir de los valores IC_{50} mejor ajustados y del valor de K_d del radioligando, mediante 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 decimal negativo de los valores de K_i , pK_i .

Los compuestos analizados que tienen un valor pK_i más alto en estos ensayos poseen mayor afinidad de unión al receptor opioide μ , delta o kappa. Los compuestos de los ejemplos 1-204 fueron probados en estos ensayos. Con la excepción del compuesto del ejemplo 204, que mostró fijación al receptor μ a nivel micromolar, todos los compuestos tuvieron valores pK_i entre aproximadamente 8,0 y 10,5 para el receptor opioide μ humano. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 46B, 58, 59 y 136 dieron respectivamente valores pK_i de 10,1, 10,0, 9,9, 9,2 y 9,8. Los compuestos de los Ejemplos 1-203 también dieron valores pK_i entre aproximadamente 7,0 y 10,5 para los receptores opioides delta humano y kappa de cobaya.

40 Ensayo 2: activación del receptor opioide μ mediada por agonistas en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide μ humano

En esta prueba se determinó la potencia y los valores de actividad intrínseca de los compuestos ensayados, midiendo la cantidad de GTP-Eu fijada tras la activación de los receptores en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide μ humano.

a. Preparación de membranas de receptores opioides μ :

Las membranas de receptores opioides μ humanos (hMOP) se prepararon del modo anteriormente descrito o se adquirieron de Perkin Elmer. Los valores de K_d y B_{max} indicados para las membranas compradas - determinados mediante análisis de saturación en ensayos de fijación del radioligando [3 H]-natriindol - fueron respectivamente de 10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína. La concentración de proteínas se determinó mediante un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad. Las membranas se conservaron hasta su uso en alícuotas congelados a -80°C. El GTP-Eu y el GDP liofilizados se diluyeron respectivamente a 10 μ M y 2 mM en H₂O doblemente destilada y después se mezclaron y dejaron reposar a temperatura ambiente 30 minutos antes de transferirse a muestras alícuotas individuales para su conservación a -20°C.

b. Ensayo de intercambio de nucleótido GTP-Eu con μ humano

Los ensayos de intercambio de nucleótido GTP-Eu se realizaron con el kit de unión a GTP DELPHIA (Perkin/Elmer) en placas filtrantes AcroWell 96, según las especificaciones del fabricante. Las membranas se prepararon del modo anteriormente descrito y, antes de iniciar el ensayo, los alícuotas se diluyeron a una concentración de 200 μ g/ml en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4 a 25°C); después se homogeneizaron durante 10 segundos utilizando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de ensayo se recibieron en forma de disoluciones estándar 10 mM en DMSO, se diluyeron hasta 400 μ M en tampón de ensayo que contenía 0,1% de BSA y luego se hicieron diluciones en serie (1:5) para obtener diez concentraciones de compuesto, desde 40 pM hasta 80 μ M - el GDP y el GTP-Eu-se

diluyeron respectivamente a 4 μM y 40 nM en tampón de ensayo. El ensayo se realizó en un volumen total de 100 μl que contenía 5 μg de proteína de membrana, compuesto de ensayo desde 10 pM hasta 20 μM , GDP 1 μM y GTP-Eu 10 nM diluidos en MgCl_2 10 mM, NaCl 50 mM y 0,0125% de BSA (concentraciones finales de ensayo). Por cada placa se incluyó una curva concentración de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol)-respuesta (desde 12,8 pM hasta 1 μM)

Las placas se prepararon inmediatamente antes del ensayo, después de añadir 25 μl de tampón de ensayo, 25 μl del compuesto de ensayo y 25 μl de GDP y GTP-UE. El ensayo se inició agregando 25 μl de proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos. Después las placas de ensayo se filtraron con un colector de vacío Waters conectado al aspirador doméstico, regulado a 10-12 pulgadas de mercurio, y se lavaron a temperatura ambiente con solución GTP de lavado (2 x 300 ml). Los fondos de las placas se transfirieron para eliminar el exceso de líquido. Las placas se leyeron inmediatamente para determinar la cantidad de GTP-Eu fijado, midiendo la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF), en un lector de placas Packard Fusion Plate ReaderVehicle: la concentración final de DMSO no debe pasar del 1% en el ensayo.

La cantidad de GTP-Eu fijado es proporcional al grado de activación de los receptores opioides mu por el compuesto ensayado. La actividad intrínseca (AI), expresada en porcentaje, se determinó como la relación entre la cantidad de GTP-UE fijado, observada para la activación mediante el compuesto de ensayo, respecto a la cantidad observada para la activación por DAMGO, que supuestamente es un agonista completo (AI = 100). Los compuestos de los ejemplos 1 a 204 mostraron en este ensayo actividades intrínsecas inferiores a 40, en general inferiores a 25. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 46B, 58, 59, y 136 dieron valores de AI de 6, -3, -3, -2, y 14 respectivamente. Por lo tanto se ha demostrado que los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas del receptor opioide mu humano.

Ensayo 3: modelo de ratón para la eficacia *in vivo*

En estas pruebas se evaluó la eficacia de los compuestos de ensayo en un modelo de tránsito gastrointestinal que valora la actividad periférica, así como en un modelo de detección de analgesia, utilizando una placa caliente con roedores, que evalúa la actividad del sistema nervioso central. La obtención de los resultados de estos dos modelos permite calcular las selectividades periféricas de los compuestos de ensayo. Estos estudios fueron aprobados por el Comité institucional de cuidado y uso animal, de Theravance, Inc., y se ajusta a la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio publicado por la Academia nacional de ciencias (© 1996).

a. Ensayo de tránsito intestinal en ratones

Los compuestos de ensayo se evaluaron en un ensayo de tránsito intestinal con ratones para determinar su capacidad de revertir el retraso del tránsito gastrointestinal inducido por morfina. Los ratones se tuvieron en ayunas hasta 24 horas antes de administrarles compuestos de ensayo o vehículo por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral en dosis de 0,001 hasta aproximadamente 10 miligramos/kilogramo (mg/kg). Tras la administración del compuesto de ensayo se administró por vía subcutánea morfina, a una dosis de 3 mg/kg, o vehículo. Cinco minutos después de la administración de morfina o de vehículo se administró una comida de carbón no nutritiva ni absorbible a través de una sonda buco-gástrica y se permitió a los animales el libre acceso a agua durante los sesenta minutos de duración del experimento. Luego los animales fueron sacrificados por asfixia con dióxido de carbono y se les practicó una toracotomía, extirpando cuidadosamente el estómago hasta el ciego. El estómago se ligó por el esfínter esofágico inferior y por el esfínter pilórico para evitar el vaciado adicional del intestino delgado durante el periodo de realización de las mediciones. El tránsito intestinal se definió como la distancia recorrida por el frente delantero de la comida respecto a la longitud total del intestino (en la unión ileocecal).

b. Ensayo de placa caliente con ratones

Las actividades de los compuestos se investigaron en ratones, empleando el modelo de placa caliente (de Leticia Scientific Instrumentos Model # 7406; Panlab, S.L., Barcelona, España), para determinar su capacidad para invertir la acción de la morfina mediada centralmente. Se evaluó la capacidad de los compuestos para revertir la analgesia inducida por morfina, basándose en la disminución del tiempo de latencia hasta que los ratones empiezan a lamerse la pata, respecto a los controles de morfina. Los compuestos de ensayo se administraron por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral en dosis de 0,1 a 30 mg/kg, seguido de la administración subcutánea de morfina a una dosis de 10 mg/kg o de vehículo. Los animales fueron devueltos a su jaula para los treinta minutos restantes de la prueba. Luego se colocaron sobre el aparato de placa caliente (53°C) y el tiempo que tardaba el ratón en lamer su pata fue registrado de manera encubierta respecto al grupo de tratamiento. A los animales que no manifestaron el comportamiento de lamerse la pata antes de un límite de 35 segundos se les asignó automáticamente un tiempo de latencia de 35 segundos.

c. Análisis de los datos y resultados

Los datos se analizaron con el programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA),

5 Las curvas de porcentaje de reversión se construyeron por análisis de regresión no lineal, empleando el modelo sigmoideal dosis-respuesta (de pendiente variable) y se calcularon los valores de DI_{50} mejor ajustados. Los mínimos y máximos de la curva se fijaron para los valores de control de morfina (que indican 0% de reversión) y los controles del vehículo (que indican 100% de reversión), respectivamente. Los resultados se expresan como DI_{50} , la dosis necesaria para revertir un 50% los efectos de la morfina, en miligramos por kilogramo. En este modelo se ensayaron compuestos seleccionados de la presente invención. Los compuestos de la presente invención administrados por vía subcutánea u vía oral mostraron valores DI_{50} en el modelo de tránsito intestinal entre 0,1 y 3 mg/kg.

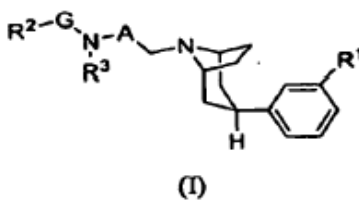
10 La selectividad periférica se calculó para cada compuesto en base al valor DI_{50} de la placa caliente (medida central) dividido por valor DI_{50} del tránsito intestinal (medida periférica). Los compuestos de la presente invención ensayados en estas pruebas tuvieron selectividades periféricas del orden de 2 hasta 500 veces aproximadamente. En particular los compuestos de los ejemplos 46B, 48B, 58, 59 y 63 mostraron selectividades periféricas de 15, 30, 300, 43 y 22, respectivamente, tras la administración subcutánea, y de 19, 42, 35, 6, y 22, respectivamente, tras la administración oral.

15 Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las formas de ejecución específicas de la misma, los especialistas en la materia deben entender que pueden hacerse varios cambios y sustituciones equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la presente invención. Además pueden efectuarse muchas modificaciones para adaptar una situación, una sustancia, una composición material, un proceso, una etapa o etapas del proceso particulares al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Asimismo, todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes citados anteriormente se incorporan a este documento, en su totalidad o individualmente, como referencia.

20
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 donde:

R^1 se elige entre $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$;

A es alquilenilo C_{1-4} ;

10 R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , de modo que cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halógenos, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halógenos, o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} ;

G es alquilenilo C_{1-4} ;

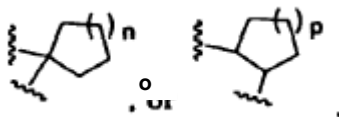
R^3 se elige entre hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

donde

15 el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o con un $D-(CH_2)_jR^7$,

donde D es



20

donde j es 1, 2, o 3, n es 1 o 2 y p es 1 o 2,

R^6 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^7 ,

25 R^7 es $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ o $-NHC(O)NR^aR^b$, R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1.3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre halógeno, $-OR^a$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , donde el alquilo C_{1-3} y el alcoxi C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con 2 o 3 halógenos, y

q es 0, 1 o 2,

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y

R^c es alquilo C_{1-3} ,

30 con la condición de que, cuando R^2 sea fenilo sustituido en la posición 4 R^3 no sea $-C(O)R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OR^a$;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en que:

35 R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halógenos o con uno o dos alquilos C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 2 o 3 halógenos;

R^3 se elige entre hidrógeno, $-C(O)R^4$ y $-C(O)NHR^5$; y

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

donde

40 alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OR^a$ o con un sustituyente escogido entre $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, cicloalquilo C_{3-6} , $D-(CH_2)_jR^7$ y fenilo, y

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

3. El compuesto de la reivindicación 1 en que R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^3R^b$.

45

4. El compuesto de la reivindicación 1 en que R^2 se escoge entre ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y fenilo, donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos o con alquilo C_{1-3} sustituido con dos o tres halógenos.

50 5. El compuesto de la reivindicación 1 en que A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$ y G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en que

R^3 se elige entre $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

donde

cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con un -OR^a, y

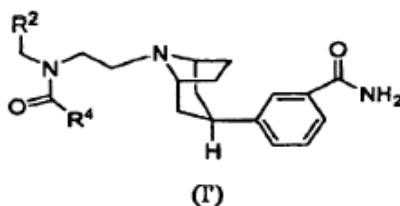
alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre -OR^a, -C(O)OR³, -S(O)₂R⁶, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -CN, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, donde R⁶ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con R⁷, donde R⁷ es -C(O)OR^a.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en que

R³ es -C(O)NHR⁵, y

R⁵ es alquilo C₁₋₄, benzo[1.3]dioxol o -(CH₂)_q-fenilo, donde q es 0 o 1 y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre cloro, flúor, -OH y -OCF₂.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I):



donde:

R² es ciclohexilo o fenilo, donde el ciclohexilo y el fenilo están cada uno sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos, y

R⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄,

donde

el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con un -OR^a, y

el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre -OR^a, -S(O)₂R⁶, -NR^aR^b, -CN y cicloalquilo C₃₋₆,

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y

R⁶ es alquilo C₁₋₃,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos entre -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, y -NH(CH₃)₂.

10. El compuesto de la reivindicación 8, donde R² es ciclohexilo o 4,4 difluorociclohexilo y R⁴ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos-OH.

11. El compuesto de la reivindicación 1, escogido entre:

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-bencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-(4-fluorofenil)etil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-metansulfonil-acetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-(4-fluorofenil)etil)-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(5-hidroxi-triciclo[3.3.1.1^{1,3}](3,7)decan-2-ilmetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilaminopropionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

- 3-*endo*-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(trans-4-hidroxiciclohexancarboxil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 5 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(*R*)-3-hidroxi-2-(*S*)-hidroxibutiril]amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(*S*)-2-hidroxi-1-oxopropil]amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(*S*)-2-hidroxi-1-propionil]-amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 10 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(*S*)-4-dimetilamino-2-hidroxibutiril]-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(*S*)-2-hidroxi-1-propionil]-amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-(*S*)-2,4-dihidroxibutiril]amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; y
 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, escogido entre:

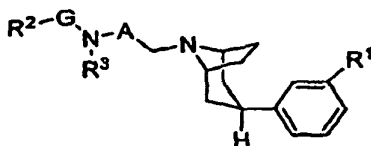
- 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(*S*)-2,3-dihidroxi-propionil]amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; y
 20 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(*S*)-2-hidroxi-1-propionil]-amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 13, que es 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(*S*)-2,3-dihidroxi-propionil]amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida glicolato.

25 14. El compuesto de la reivindicación 13, que es 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(*S*)-2,3-dihidroxi-propionil]amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida oxalato.

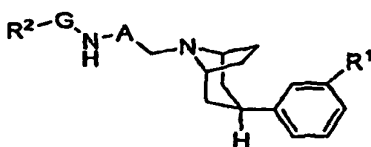
30 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I),



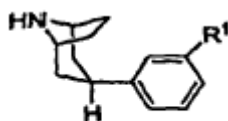
35 donde R¹, R², R³, A y G tienen los significados de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que consiste en:

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



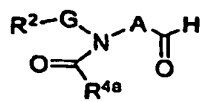
(II)

40 con un compuesto de fórmula R^{4a}C(O)-L o un compuesto de fórmula R⁵-N=C=O, donde R^{4a} es R⁴ o una forma protegida de R⁴ y L es un grupo saliente o R^{4a}C(O)-L es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato; o
 45 (b) hacer reaccionar un compuesto fórmula (III):



(III)

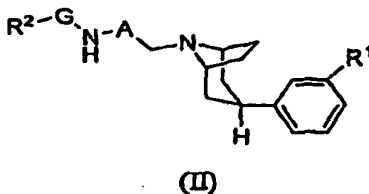
con un compuesto de fórmula (XVII):



y
(c) opcionalmente eliminar el grupo o grupos protectores de R^4 para obtener un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato o derivado protegido del mismo.

5

17. Un compuesto de fórmula (II):



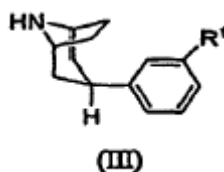
donde R^1 , R^2 , A y G tienen los significados de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo.

10

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde
 R^1 es $-C(O)NH_2$;
 R^2 es ciclohexilo o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos;
G es $-CH_2-$; y
A es $-CH_2-$.

15

19. Un compuesto de fórmula (III):



donde R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$.

20

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde
 R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$.

25

21. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso terapéutico.

22. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o estado médico relacionado con la actividad de receptores opioides mu en un mamífero.

30

23. El uso de la reivindicación 22, en que la enfermedad o afección es disfunción intestinal inducida por opioides o íleo postoperatorio.

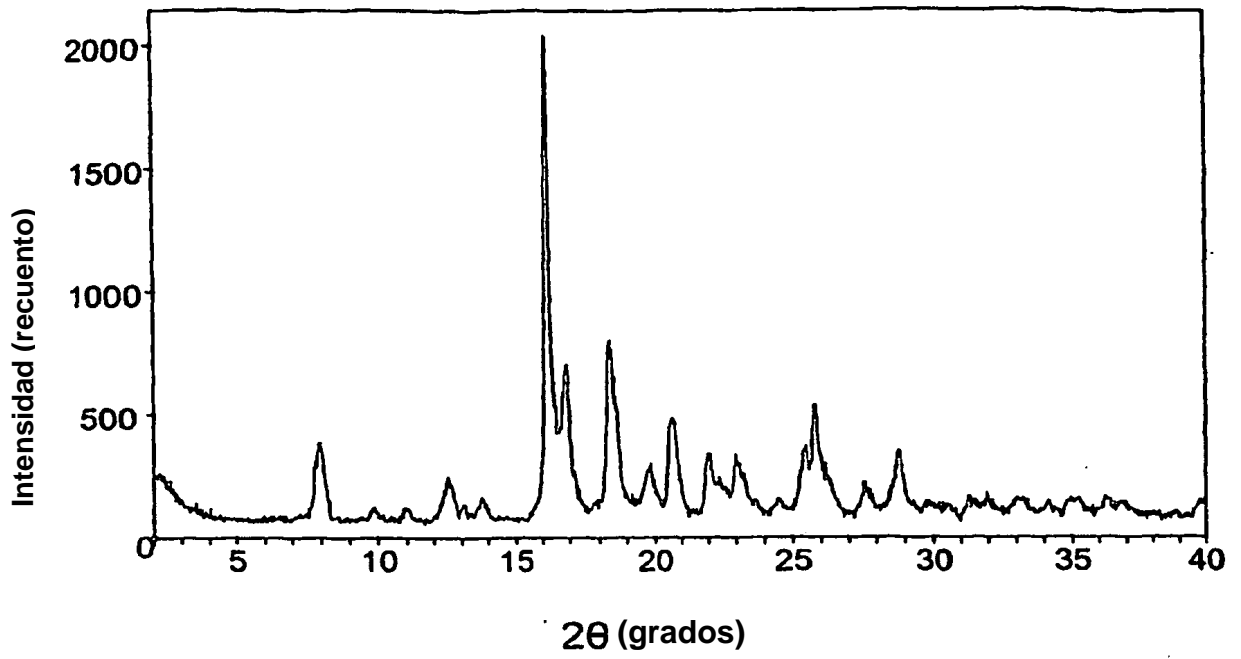


Figura 1

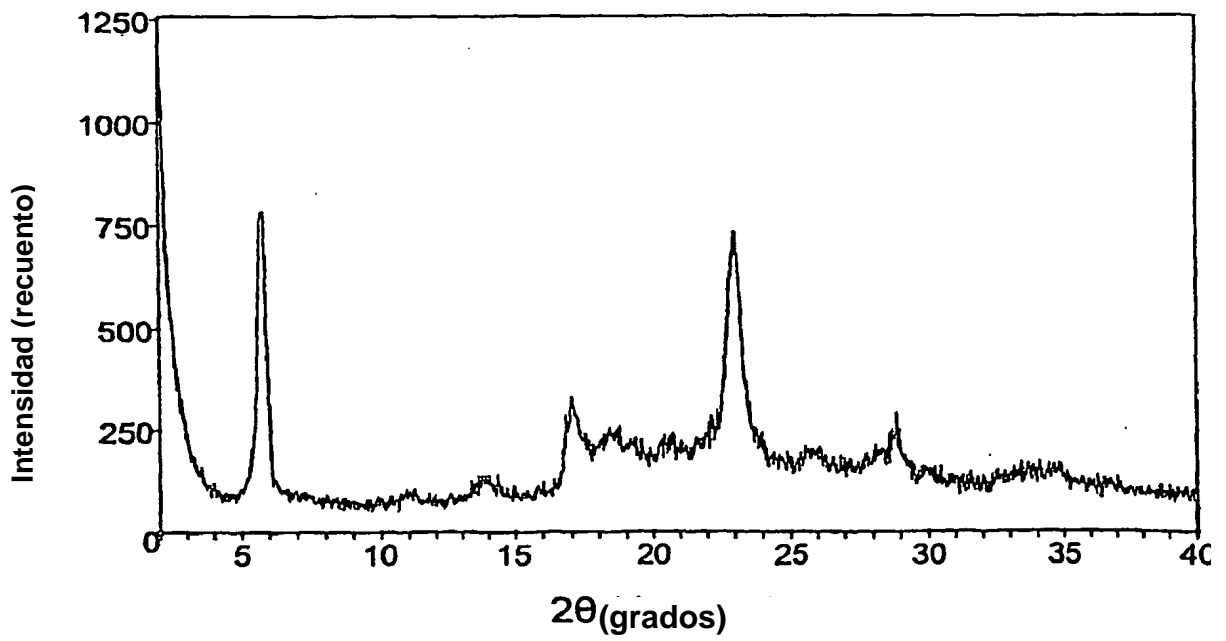


Figura 2

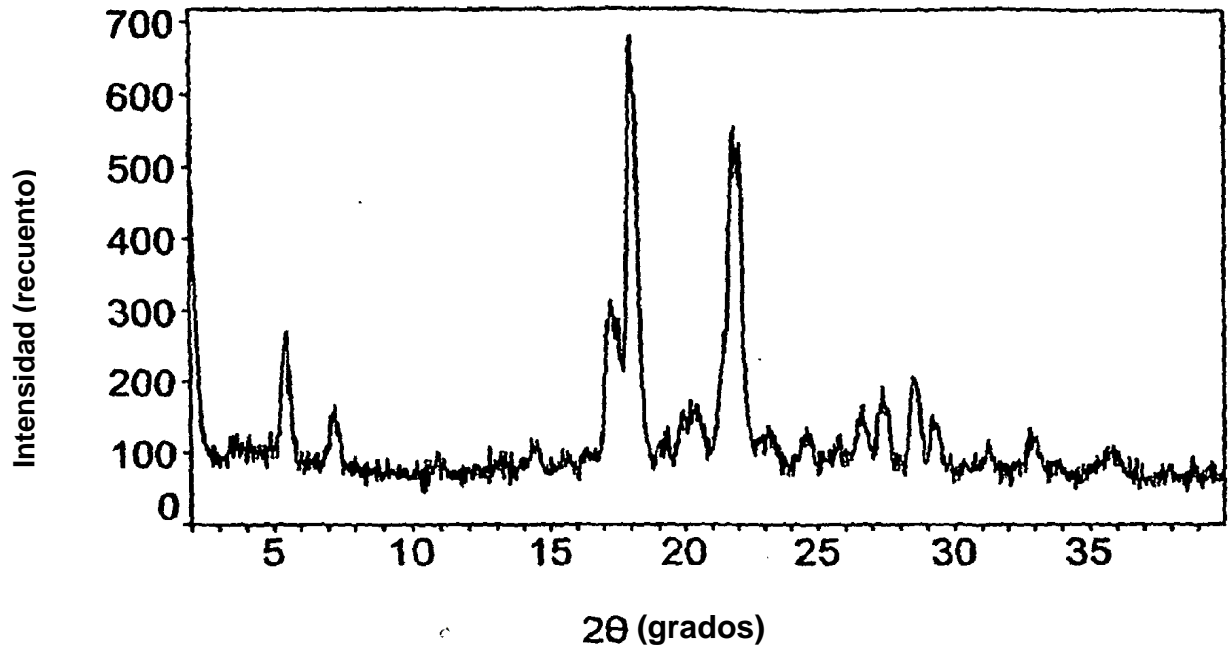


Figura 3