



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 117**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03760652 .2**

96 Fecha de presentación : **18.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1551412**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con neurotrofinas.**

30

Prioridad: **19.06.2002 IT FI02A0107**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

73

Titular/es: **MINERVA PATENTS S.A.**
5, Avenue Gaston Diderich
1420 Luxembourg, LU

72

Inventor/es: **Guarna, Antonio;**
Cozzolino, Federico;
Torcia, Maria y
Garaci, Enrico

74

Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 366 117 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con neurotrofinas

5 **Campo de la Invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I), indicada posteriormente en el presente documento o mezclas de los mismos, útiles en el tratamiento de patologías en las que las funciones de neurotrofina, particularmente de Factor de Crecimiento Nervioso (FCN), están alteradas.

Estado de la Técnica

15 [0002] Numerosas proteínas y factores polipeptídicos regulan el crecimiento y/o la supervivencia celular. El primero de dichos factores que se identificó y se caracterizó funcionalmente fue el FCN. Posteriormente, se identificaron otras proteínas pertenecientes a la misma familia del FCN, que ejercen su actividad en diferentes poblaciones de células nerviosas. Todas estas proteínas se denominan en conjunto "neurotrofinas".

20 [0003] El FCN, después de interactuar con receptores de superficie específicos, previene la muerte de células neuronales durante el desarrollo embrionario y durante la vida del adulto. Se demostró que la administración de FCN era ventajosa en afecciones patológicas, tales como trastornos degenerativos e isquémicos del Sistema Nervioso Central (SNC), lesiones medulares y toxicidad de aminoácidos excitatorios. De hecho, junto con otros factores neurotróficos, el FCN promueve la regeneración neuronal y mantiene las funciones neuronales.

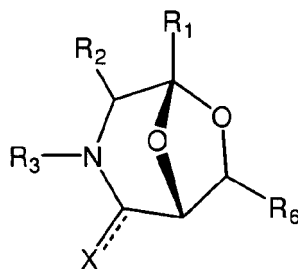
25 [0004] Los usos terapéuticos del FCN se han limitado por su poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, debido en parte al tamaño molecular del factor natural. Por lo tanto, el desarrollo de compuestos no peptídicos capaces de imitar específicamente las actividades del ligando natural es una estrategia útil para obviar dichas limitaciones. Son ejemplos relevantes de dichos compuestos: a) ésteres de forbol, que imitan presumiblemente el FCN modificando la actividad de PKC α ; b) de gangliósidos y otros compuestos lipídicos no relacionados, que promueven el resultado neurítico de los ganglios espinales u otras neuronas simpáticas; c) Triap (1,1,3-triciano-2-amino-1-propeno), un pequeño compuesto capaz de mantener la supervivencia e inducir el crecimiento neurítico en células PC12. En todos los casos anteriores, la actividad de las moléculas no está mediada por interacciones con receptores del FCN. El desarrollo de nuevos compuestos no peptídicos capaces de interactuar con receptores específicos, comportándose así como agonistas o antagonistas, de neurotrofinas humanas es de suma importancia, puesto que pueden usarse como fármacos para el tratamiento de trastornos relacionados con una actividad defectuosa o excesiva de neurotrofinas.

Sumario de la Invención

40 [0005] Actualmente, los solicitantes han descubierto inesperadamente que derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I), como se indica posteriormente en el presente documento, son activos como agonistas de neurotrofinas humanas, por lo tanto son útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades en las que, por defecto, se implican las funciones de neurotrofina, particularmente las funciones del FCN.

45 [0006] May, M. et al.: "Cholinomimetic Activities of Some Analogs of metiloduro de cis-2-metil-4-dimetilaminometil-1,3-dioxolano ", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 57, no. 3, 1968, páginas 511-513 desvelan una sal de amonio de un derivado de azabicyclo-octano similar a la presente fórmula (I), en la que R¹-R³ y X significan hidrógeno. El compuesto tiene actividad de liberación de acetilcolina. No se menciona ningún uso en tratamiento médico, se registraron solamente contracciones isométricas del yeyuno de rata.

50 [0007] Por lo tanto, es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que comprenda como principio activo al menos una cantidad de los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I).



(I)

En la que:

R₁ es H,

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, los grupo cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftilo, fenil-, bifenil-, naftil-alquilo C₁₋₈, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidin-alquilo C₁₋₈, aminoalquilo C₁₋₈, amino-fenil-, -bifenilo, -naftilo, alquilo C₁₋₈-fenilo, -bifenilo, -naftilo, hidroxil-fenilo, -bifenilo, -naftilo, hidroxialquilo C₁₋₈, carboxialquilo C₁₋₈, metiloxycarbonilalquilo C₁₋₈, carboxiarilo, carboalquilo-fenilo, -bifenilo, -naftilo, alquilcarbamoil-fenilo, -bifenilo, -naftilo y -(cadenas secundarias de aminoácidos) o

R₁ y R₂, tomados juntos, son alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, para formar un puente de 3, 4, 5, 6 términos,

R₃ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftilo, fenil-, bifenil-, naftil- alquilo C₁₋₈, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidina-alquilo C₁₋₈, RR'Nalquilo C₁₋₈, RR'N- fenilo, -bifenilo, -naftilo, RO-alquilo C₁₋₈, RO(O)C-alquilo C₁₋₈, R(O)C-alquilo C₁₋₈, RC(O)O-alquilo C₁₋₈, RC(O)N(R)alquilo C₁₋₈, RO-fenilo, -bifenilo, -naftilo, RO(O)C-fenilo, -bifenilo, -naftilo, R(O)C-fenilo, -bifenilo, -naftilRC(O)O-fenilo, -bifenilo, -naftilo, RC(O)N(R)-fenilo, -bifenilo, -naftilo, -CH (cadena lateral de aminoácido)CO₂R, -CH(cadena lateral de aminoácido)C(O)NR, -CH(CO₂R)-cadena lateral de aminoácido, CIH (CONRR')-cadena lateral de aminoácido, Fmoc, Boc y Cbz,

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo y naftilo, fenil-, bifenil- y naftil- alquilo C₁₋₈, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidin-alquilo C₁₋₈; -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', CH₂OR, CH₂NRR', -C(O)NH-CH(cadena lateral de aminoácido)C(O)OR, CH₂NR-Fmoc, CH₂NR-Boc y CH₂NR-CBz,

R y R', iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo y naftilo, piridina, imidazol, pirrol, indol, triazoles, pirrolidina, piperidina, fenil-, bifenil-, naftil-alquilo C₁₋₈; piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidina-alquilo C₁₋₈; grupo protector, -C(O)CH-(cadena lateral de aminoácido)-NHT, -NH-CH(cadena lateral de aminoácido)COOT y -CH(cadena lateral de aminoácido)COOT,

en el que T se selecciona entre H y alquilo C₁₋₈;

X es O y a es un doble enlace,

y en la que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftil y los grupos heterocíclicos indicados anteriormente, están posiblemente sustituidos con uno o más restos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxil, ácido carboxílico, carbonilo y alquilo C₁₋₆.

[0008] Un objeto adicional de la invención es el uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) anterior indicada para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de:

- i) trastornos neurodegenerativos del Sistema Nervioso Central, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, neuropatías, daño neuronal provocado por hipoxia, isquemia o traumatismo, induciendo la apoptosis de células nerviosas;
- ii) trastornos de inmunodeficiencia adquirida relacionados con biodisponibilidad reducida del FCN, tales como inmunodeficiencia por envejecimiento;
- iii) enfermedades en las que la estimulación de neoangiogénesis resulta ser ventajosa, tales como infarto de miocardio, ictus o vaculopatías periféricas;
- iv) determinadas patologías oculares, tales como queratitis de diversa etiología, glaucoma, afecciones degenerativas o inflamatorias de la retina.

[0009] Un objeto adicional de la invención es el uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) y mezclas de los mismos, para la preparación medios de cultivo y almacenamiento útiles para la conservación de córneas explantadas destinadas a trasplante, y al uso para promover el crecimiento y/o supervivencia *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* de células nerviosas.

[0010] También es objeto de la invención el uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) y mezclas de los mismos, marcados con reactivos adecuados (agentes de contraste, radioisótopos, agentes fluorescentes, etc.), y procesados con cualquier procedimiento útil con fines de formación de imágenes médicas, para análisis de formación de imágenes de tejidos y órganos que contienen receptores de neurotrofina, *in vitro* o *in vivo*, en particular para controlar el uso y eficacia de fármacos, así como el diagnóstico de enfermedades de mamíferos en las que participan receptores de neurotrofina.

[0011] Las características y ventajas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se describirán con detalle en la siguiente descripción.

Descripción resumida de las figuras [0012]

La Figura 1 muestra el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la supervivencia en células PC12 en condiciones asépticas, usando hrFCN como patrón interno de acuerdo con el párrafo "actividad biológica" indicado más adelante en el presente documento. Los resultados se expresaron como supervivencia inducida por compuestos/supervivencia espontánea * 100 para los compuestos indicados en el eje x.

La Figure 2 muestra el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la actividad proliferativa de la línea celular PC3, en condiciones asépticas, evaluado usando hrFCN como patrón interno de acuerdo con el párrafo "Actividad Biológica". Los resultados se expresan en términos de índice de estimulación, es decir, como LA proporción entre incorporación de ³H- timidina (media ± DT) de cultivos estimulados e incorporación ³H-timidina de cultivos no estimulados, para los compuestos indicados en el eje x.

La Figura 3 ilustra la capacidad de los compuestos (I) de la presente invención para inducir la producción de VGF por células PC12, evaluada como se describe más adelante en el presente documento en el párrafo "actividad biológica" en comparación de con hrFCN. El control es VGF de 68 Kda.

Las Figuras 4a y 4b muestran la capacidad de los compuestos de la presente invención para desplazar el ¹²⁵I-FCN que se une a células PC12, mediante una curva de desplazamiento obtenida analizando la radioactividad unida a la célula resultante en presencia de los compuestos de la presente invención o en presencia de hrFCN con programas informáticos adecuados (Graphit 4) de acuerdo con el párrafo "actividad biológica".

La Figura 4a muestra la curva de desplazamiento obtenida con el compuesto 9 de la presente invención usado como competidor. El análisis de datos reveló una Kd de 165 nM ± 0,05.

La Figura 4b muestra la curva de desplazamiento obtenida usando hrFCN como competidor. El análisis de datos reveló una Kd de 114 pM ± 0,01.

La Figura 5 la capacidad de los compuestos 272, 325, 9 y 91 de la presente invención para inducir la autofosforilación de Trk-A, usando hrFCN como patrón interno de acuerdo con el párrafo "actividad biológica".

La Figure 6 muestra los resultados obtenidos para los compuestos 9 y 325 de la presente invención y para la combinación de los mismos dos compuestos, en un ensayo de supervivencia PC12 en condiciones asépticas, de acuerdo con el párrafo "actividad biológica". Los resultados se expresaron como supervivencia inducida por compuestos/supervivencia espontánea * 100.

Descripción detallada de la Invención

[0013] En la presente invención, la expresión "cadena lateral de aminoácido" se refiere a los restos de cadena lateral de los aminoácidos L o D de origen natural o de los aminoácidos inusuales o de origen no natural.

[0014] Si no se especifica de otra manera, los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heterociclo, como se usan en la presente invención, deben entenderse como se indica a continuación:

- alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ se refieren a radicales alquilo lineales o ramificados, que tienen únicamente enlaces simples, al menos un doble enlace y al menos un triple enlace, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquílicos de acuerdo con la presente invención incluyen pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo. Los ejemplos de grupos alquenilo, de acuerdo con la presente invención, incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo, cis-2-butenilo, trans-2-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, cis-2-pentenilo, trans-2-pentenilo, 2-metil-2-butenilo. Los ejemplos de grupos alquinilo de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo;
- mediante el término "cicloalquilo" a un anillo que contiene un átomo de carbono, que tiene generalmente de 3 a 8 miembros y preferiblemente 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo;
- el término "arilo" indica un grupo que contiene uno o más anillos insaturados, teniendo cada anillo de 5 a 8 miembros, preferiblemente 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo y naftilo;
- el término "heterociclo" se refiere a heterociclos saturados o aromáticos que contienen uno o más heteroátomos y, preferiblemente, uno o más átomos de N. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, piridina, imidazol, pirrol, indol, triazoles, pirrolidina, piperidina;
- el término "arilalquilo" indica un grupo que tiene un alquilo y un sustituyente arilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, arilalquilo incluye pero sin limitación etilfenilo, isobutilfenilo, bencilo, etilbencilo, propilbencilo, isopropilbencilo, butilbencilo, isobutilbencilo, ciclohexilbencilo, estirenilo y bifenilo.

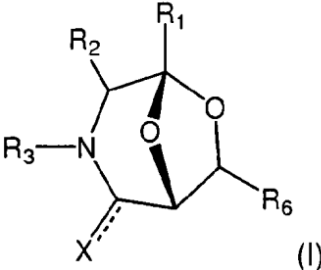
[0015] En la presente invención, los grupos fluorenilmetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, carboxibencilo, bencilo, fenilo y acetilo se indican usando los términos comunes Fmoc, Boc, Cbz, Bn, Ph y Ac, respectivamente.

[0016] De acuerdo con la presente invención, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos con uno o más restos y, preferiblemente, uno o dos restos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, ácido carboxílico, carbonilo y alquilo C₁₋₆. El término "halógeno" se

refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

5 **[0017]** Los compuestos 1-23 y 190-217 de la fórmula general (I), de acuerdo con la invención en las siguientes Tablas 1-2 resultan de particular interés por su actividad agonista frente a neurotrofinas y, en particular, de FCN humano; y son por lo tanto los compuestos que se usan preferiblemente en la preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. Los Compuestos 24-189 y 218-321 son ejemplos de referencia.

Tabla 1

|  | | | | | | |
|---|---|----------------|--------------------------|-------------------|---|--|
| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ | |
| 1 | O | H | H | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 2 | O | H | H | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 3 | O | H | H | PhCH ₂ | (R) -CON(CH ₂) ₅ | |
| 4 | O | H | H | PhCH ₂ | (R) -CON(CH ₂) ₄ | |
| 5 | O | H | (S) -Me | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 6 | O | H | (S) -Me | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 7 | O | H | (R) -Me | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 8 | O | H | (R) -Me | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 9 | O | H | (R) -CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 10 | O | H | (R) -CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 11 | O | H | (S) -CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 12 | O | H | (S) -CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 13 | O | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 14 | O | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 15 | O | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 16 | O | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 17 | O | H | (S) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 18 | O | H | (S) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 19 | O | H | (R) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 20 | O | H | (R) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 21 | O | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |
| 22 | O | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 23 | O | H | (R) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me | |
| 24 | S | H | H | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me | |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|---------------------|----------------|---------------------|--|
| 25 | S | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONH(CH ₂) ₂ NH ₂ |
| 26 | S | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONH(CH ₂) ₂ OH |
| 27 | O | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 28 | O | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 29 | O | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 30 | O | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 31 | O | NO ₂ -Ph | H | Ph | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 32 | H | H | H | H | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 33 | H | H | H | H | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 34 | H | H | H | H | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 35 | H | H | H | H | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 36 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 37 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 38 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 39 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 40 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 41 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 42 | H | H | H | Boc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 43 | H | H | H | Boc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 44 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 45 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 46 | H | H | H | H | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 47 | H | H | H | H | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 48 | H | H | H | Ac | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 49 | H | H | H | Ac | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 50 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 51 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 52 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 53 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 54 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CON(CH ₂) ₅ |
| 55 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHciclohexil |
| 56 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CON(CH ₂) ₄ |
| 57 | H | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONH(CH ₂) ₂ OH |
| 58 | H | H | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 59 | H | H | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 60 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 61 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 62 | H | H | H | Boc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| 63 | H | H | H | Boc | (S) -CH ₂ OH |
| 64 | H | H | H | PhCH ₂ | (R) -CH ₂ OH |
| 65 | H | H | H | PhCH ₂ | (S) -CH ₂ OH |
| 66 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 67 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 68 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 69 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 70 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CH ₂ OH |
| 71 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CH ₂ OH |
| 72 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CH ₂ OH |
| 73 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CH ₂ OH |
| 75 | H | H | (S) -COOH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 76 | H | H | (S) -COOH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 77 | H | H | (R) -COOH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 78 | H | H | (R) -COOH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 79 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 80 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 81 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 82 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 83 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | H | (R) -CO ₂ Me |
| 84 | H | H | (S) -CH ₂ OBn | H | (S) -CO ₂ Me |
| 85 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | H | (R) -CO ₂ Me |
| 86 | H | H | (R) -CH ₂ OBn | H | (S) -CO ₂ Me |
| 87 | H | H | (S) -CH ₂ OH | H | (R) -CO ₂ Me |
| 88 | H | H | (S) -CH ₂ OH | H | (S) -CO ₂ Me |
| 89 | H | H | (R) -CH ₂ OH | H | (R) -CO ₂ Me |
| 90 | H | H | (R) -CH ₂ OH | H | (S) -CO ₂ Me |
| 91 | H | H | (S) -CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 92 | H | H | (S) -CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 93 | H | H | (R) -CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 94 | H | H | (R) -CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 95 | H | H | (S) -CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 96 | H | H | (S) -CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 97 | H | H | (R) -CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 98 | H | H | (R) -CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 99 | H | H | (S) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 100 | H | H | (R) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 101 | H | H | (R) -CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|--|--|---------------------|---|
| 102 | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 103 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 104 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 105 | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 106 | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 107 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 108 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 109 | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 110 | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 111 | H | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 112 | H | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 113 | H | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 114 | H | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 115 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 116 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 117 | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 118 | H | Ph | H | H | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 119 | H | Ph | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 120 | H | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 121 | H | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 122 | H | Ph | H | H | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 123 | H | Ph | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 124 | H | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 125 | H | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 126 | H | p-NH ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-COOMe |
| 127 | H | p-NH ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-COOH |
| 128 | H | p-NH ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CONHCH ₂ CO ₂ Me |
| 129 | H | p-NH- (Asp(O ^t Bu)-NH ₂) C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 130 | H | p-NH- (Asp(O ^t Bu)N H ₂)-C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 131 | H | p-NH- (Asp(O ^t Bu)-NH ₂) C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CONH- Lys (NHBoc)-OMe |
| 132 | H | p-NH- (Asp (OH)-NH ₂)-C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CONH-Lys-OMe |
| 133 | H | p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-COOH |
| 134 | H | p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-COOMe |
| 135 | H | p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | H | Ph | (<i>S</i>)-CONHCH ₂ CO ₂ Me |
| 136 | H | Ph | H | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |

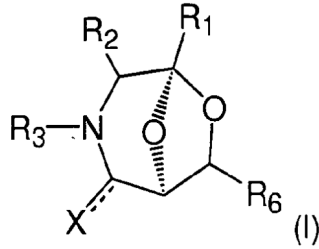
(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 137 | H | Ph | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 138 | H | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 139 | H | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 140 | H | Ph | H | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 141 | H | Ph | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 142 | H | Ph | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 143 | H | Ph | H | CH(Ph) ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 144 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 145 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 146 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 147 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 148 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 149 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 150 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 151 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 152 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 153 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 154 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 155 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 156 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 157 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 158 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 159 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 160 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 161 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 162 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 163 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 164 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 165 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 166 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 167 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 168 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 169 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 170 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 171 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 172 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 173 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 174 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------------|--------------------------------|-------------------|---|
| 175 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 176 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | H | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 177 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | H | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 178 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | H | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 179 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | H | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 180 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 181 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 182 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 183 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 184 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 185 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 186 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CH ₂ OH |
| 187 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CH ₂ OH |
| 188 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-COOH |
| 189 | O | p-NO ₂ Ph | H | Ph | CONH(CH ₂) ₆ NH ₂ |

Tabla 2

|  (I) | | | | | |
|--|---|----------------|--|-------------------|---------------------------------|
| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
| 190 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 191 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 192 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 193 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 194 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 195 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 196 | O | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 197 | O | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 198 | O | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 199 | O | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 200 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 201 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|--|-------------------|---------------------------------|
| 202 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 203 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 204 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 205 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 206 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 207 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 208 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 209 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 210 | O | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 211 | O | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 212 | O | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 213 | O | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 214 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 215 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 216 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CONHMe |
| 217 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CONHMe |
| 218 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 219 | H | H | H | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 220 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 221 | H | H | H | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 222 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 223 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 224 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 225 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 226 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 227 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 228 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 229 | H | H | (<i>S</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 230 | H | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 231 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ H |
| 232 | H | H | (<i>R</i>)-Me | Fmoc | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 233 | H | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 234 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 235 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 236 | H | H | (<i>S</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 237 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ H |
| 238 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | Fmoc | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 239 | H | H | (<i>R</i>)-PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|---|-------------------|-------------------------|
| 240 | H | H | (S)- PhCH ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ H |
| 241 | H | H | (S)- PhCH ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 242 | H | H | (S)- PhCH ₂ | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 243 | H | H | (R)- PhCH ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ H |
| 244 | H | H | (R)- PhCH ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 245 | H | H | (R)- PhCH ₂ | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 246 | H | H | (R)- CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 247 | H | H | (R)- CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 248 | H | H | (R)- CH ₂ OBn | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 249 | H | H | (R)- CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 250 | H | H | (R)- CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 251 | H | H | (R)- CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 252 | H | H | (R)- CH ₂ OBn | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 253 | H | H | (R)- CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 254 | H | H | (S)- CH ₂ OH | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 255 | H | H | (S)- CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 256 | H | H | (S)- CH ₂ OBn | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 257 | H | H | (S)- CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S) -CO ₂ Me |
| 258 | H | H | (S)- CH ₂ OH | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 259 | H | H | (S)- CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 260 | H | H | (S)- CH ₂ OBn | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 261 | H | H | (S)- CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R) -CO ₂ Me |
| 262 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (R) -CO ₂ Me |
| 263 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (R) -CO ₂ Me |
| 264 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (S) -CO ₂ Me |
| 265 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (S) -CO ₂ Me |
| 266 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 267 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (R) -CO ₂ Me |
| 268 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 269 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (S) -CO ₂ Me |
| 270 | H | H | (S)-Me | H | (R) -CH ₂ OH |
| 271 | H | H | (S)-Me | Bn | (R) -CH ₂ OH |
| 272 | H | H | (S)-Me | Fmoc | (R) -CH ₂ OH |
| 273 | H | H | (R)-Me | H | (R) -CH ₂ OH |
| 274 | H | H | (R)-Me | Bn | (R) -CH ₂ OH |
| 275 | H | H | (R)-Me | Fmoc | (R) -CH ₂ OH |
| 276 | H | H | (S)-Me | H | (S) -CH ₂ OH |
| 277 | H | H | (S)-Me | Bn | (S) -CH ₂ OH |

(Cont.)

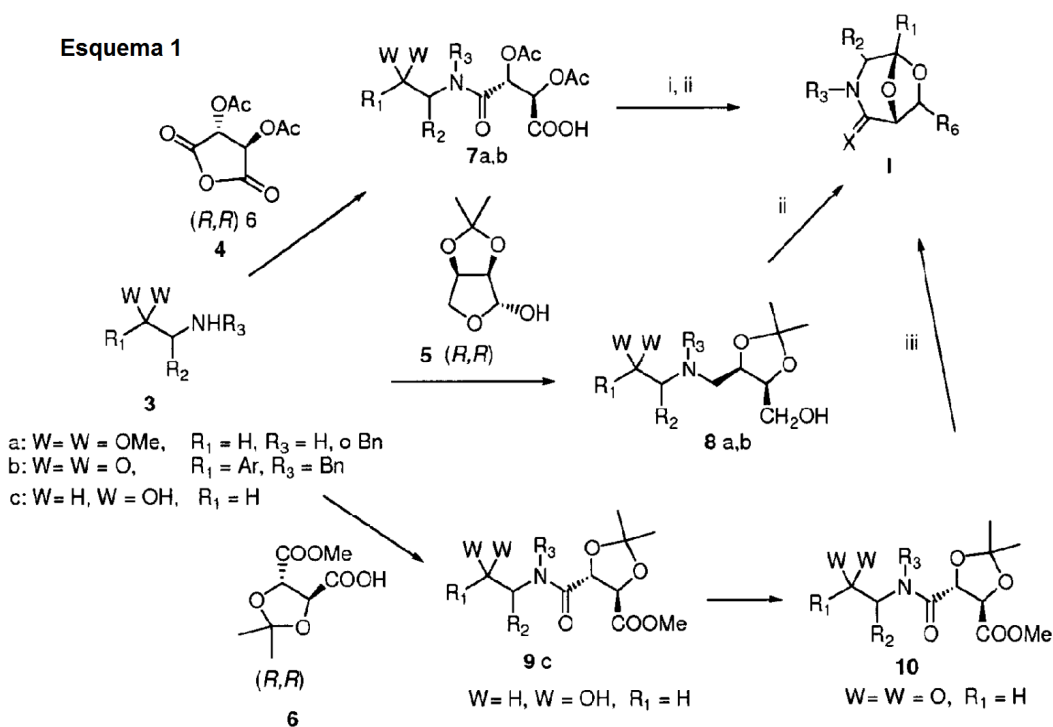
| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|---|-------------------|------------------------|
| 278 | H | H | (S)-Me | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 279 | H | H | (R)-Me | H | (S)-CH ₂ OH |
| 280 | H | H | (R)-Me | Bn | (S)-CH ₂ OH |
| 281 | H | H | (R)-Me | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 282 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | H | (R)-CH ₂ OH |
| 283 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (R)-CH ₂ OH |
| 284 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 285 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | H | (R)-CH ₂ OH |
| 286 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (R)-CH ₂ OH |
| 287 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 288 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | H | (S)-CH ₂ OH |
| 289 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (S)-CH ₂ OH |
| 290 | H | H | (S)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 291 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | H | (S)-CH ₂ OH |
| 292 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Bn | (S)-CH ₂ OH |
| 293 | H | H | (R)-CH ₂ CH(Me) ₂ | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 294 | H | H | (S)-PhCH ₂ | H | (R)-CH ₂ OH |
| 295 | H | H | (S)-PhCH ₂ | Bn | (R)-CH ₂ OH |
| 296 | H | H | (S)-PhCH ₂ | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 297 | H | H | (R)-PhCH ₂ | H | (R)-CH ₂ OH |
| 298 | H | H | (R)-PhCH ₂ | Bn | (R)-CH ₂ OH |
| 299 | H | H | (R)-PhCH ₂ | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 300 | H | H | (S)-PhCH ₂ | H | (S)-CH ₂ OH |
| 301 | H | H | (S)-PhCH ₂ | Bn | (S)-CH ₂ OH |
| 302 | H | H | (S)-PhCH ₂ | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 303 | H | H | (R)-PhCH ₂ | H | (S)-CH ₂ OH |
| 304 | H | H | (R)-PhCH ₂ | Bn | (S)-CH ₂ OH |
| 305 | H | H | (R)-PhCH ₂ | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 306 | H | H | (R)-CH ₂ OH | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 307 | H | H | (R)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S)-CH ₂ OH |
| 308 | H | H | (R)-CH ₂ OBn | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 309 | H | H | (R)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S)-CH ₂ OH |
| 310 | H | H | (R)-CH ₂ OH | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 311 | H | H | (R)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R)-CH ₂ OH |
| 312 | H | H | (R)-CH ₂ OBn | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 313 | H | H | (R)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R)-CH ₂ OH |
| 314 | H | H | (S)-CH ₂ OH | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 315 | H | H | (S)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (S)-CH ₂ OH |

(Cont.)

| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
| 316 | H | H | (S)-CH ₂ OBn | Fmoc | (S)-CH ₂ OH |
| 317 | H | H | (S)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (S)-CH ₂ OH |
| 318 | H | H | (S)-CH ₂ OH | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 319 | H | H | (S)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (R)-CH ₂ OH |
| 320 | H | H | (S)-CH ₂ OBn | Fmoc | (R)-CH ₂ OH |
| 321 | H | H | (S)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (R)-CH ₂ OH |

[0018] Por supuesto, los compuestos citados anteriormente se han descrito en J. Org. Chem. 1999, 64, 7347, Organic Letters, 2000, 2, 3987-3990, Bioorganic & Med Chem 2001, 9, 1625,-1632, Eur. J. Org. Chem. 2002, 873-880, en la solicitud de patente europea N^o 00104135,9-2117 y en la solicitud internacional N^o WO 01/64686; en dichos documentos también se describen los métodos de preparación de los compuestos.

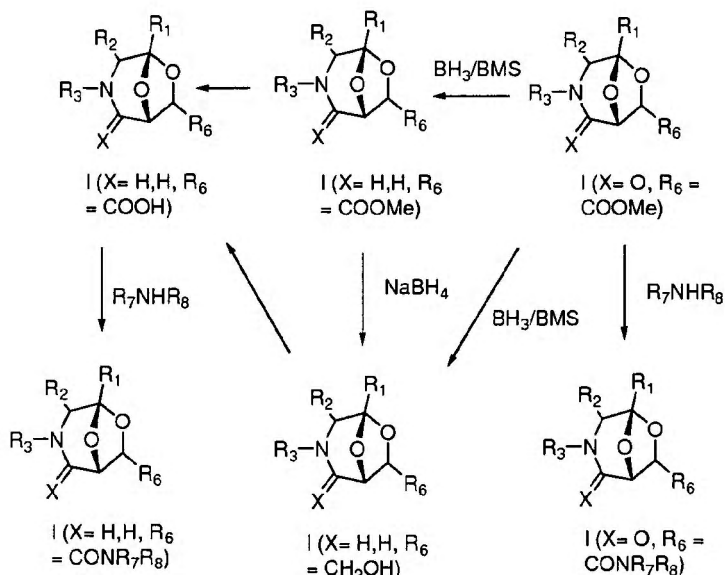
[0019] Los nuevos derivaos de 3-aza-biciclo[3.2.1]octanos de la fórmula general (I) pueden prepararse con el siguientes proceso. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) descritos por primera vez en la presente solicitud pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito como se indica a continuación y se representa en el siguiente Esquema 1:



[0020] Se hicieron reaccionar alfa amino aldehídos (**3a**), alfa amino cetonas (**3b**) o alfa amino alcoholes (**3c**) protegidos, con - derivados activados del ácido tartárico, como por ejemplo anhídrido diacetiloxitartárico **4** (*R,R* o *S,S*), - o con derivados de ácido tartárico, como por ejemplo el mono-metiléster **6** (*R,R* o *S,S*), en presencia de agentes de acoplamiento y activación - o por aminación reductora con derivados protegidos de eritrolactol **5** (*R,R* preparado a partir de D-arabinosa o *S,S* preparado a partir de L-arabinosa). Las amidas correspondientes **7** y **9** (en el esquema 1 se muestran únicamente los enantiómeros *R,R*, pero los enantiómeros *S,S* se prepararon de forma análoga) o amina **8** (en el esquema 1 se muestran únicamente los enantiómeros *R,S*, pero los enantiómeros *S,R* enantiómeros se prepararon de forma análoga). En el caso del alcohol **9** de amida, el aldehído o cetona **10** correspondientes se obtienen por oxidación. Cuando R₃ es H en la amina **8**, puede prepararse una protección con Fmoc protección. La ciclación posterior de los compuestos **7**, **8** y **10** (Esquema 1) sucede por tratamiento con SOCl₂ y MeOH (condición de reacción i) seguido de tratamiento con ácido sulfúrico adsorbido sobre SiO₂ en tolueno a reflujo (condiciones de reacción ii) o por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) puro o en cloruro de metileno (condiciones de reacción iii). Por lo tanto, partiendo de las amidas **7** y **10**, se prepararon los compuestos I en los que

X = O y R₆ = -COOMe en configuración exo. En el caso de los compuestos I de amina **8**, en los que X = H, se prepararon H y el grupo R₆ = -CH₂OH en configuración endo. La configuración R,R o S,S de estereocentros a en la cabeza de puente C-1 y en C-7 (que portan el grupo carboxílico o hidroximetilo) depende de la del ácido tartárico o del eritrolactol de partida. Los compuestos I pueden modificarse de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



5 **[0021]** Los compuestos de fórmula (I) (tipo amida), en los que X = O pueden reducirse, usando el complejo BH₃ sulfuro de dimetilo, también para dar los aminoésteres correspondientes I(X=H, H, R₆ = COOMe) o para dar los aminoalcoholes correspondientes I(X=H, H e R₆ = CH₂OH). Dichos compuestos pueden desprotegerse para dar un átomo de nitrógeno. La hidrólisis de amino éster I(X = H, H, R₆ = COOMe) puede hacerse tanto en condiciones ácidas como básicas, proporcionando el aminoácido correspondiente I(X = H, H, R₆ = COOH). El aminoácido también se obtiene mediante oxidación de Jones oxidación o usando PDC en DMF, a partir de amino alcohol I(X=H, H e R₆ = CH₂OH), también después del cambio del grupo bencilo a Boc o Fmoc. Mediante la activación del grupo carboxílico se forma un enlace de amida con una amina NHR₇R₈ o un aminoácido.

15 **[0022]** Los derivados de la presente invención de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para la preparación de composiciones farmacéuticas que siguen métodos usuales de preparación farmacéutica.

20 **[0023]** Dichas composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional y pueden incluir uno o más excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La administración de dichas formulaciones es factible a través de cualquier vía convencional, tal como parenteral, en forma de solución o suspensión, oral, ocular, nasal, tópica, etc.

25 **[0024]** La formulación de los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula (I) de acuerdo con la invención incluye comprimidos, capsulas, píldoras, gránulos, soluciones, dispersiones, suspensiones, formulaciones liposomales, microesferas, nanosferas, cremas y pomadas, emulsiones y aerosoles, que también pueden prepararse de una forma que permita una liberación controlada o retardada del compuesto activo.

30 **[0025]** Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos una cantidad de los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) o mezclas de los mismos, como principio activo, posiblemente incluso con otro principio o coadyuvante activo, seleccionados de acuerdo con los estados patológicos.

[0026] Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención son adecuadas para el tratamiento farmacéutico de estados patológicos relacionados con la actividad de neurotrofinas.

35 **[0027]** Los derivados de la presente invención de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) poseen actividad agonista de neurotrofina, especialmente del FCN, puesto que tienen la propiedad de interactuar con el complejo del receptor de FCN a niveles de afinidad definidos. Los compuestos agonistas tienen la propiedad de inducir la señal biológica de neurotrofinas. Los compuestos agonistas de neurotrofina son adecuados, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de:

40 i) trastornos neurodegenerativos, inflamatorios, tóxicos, traumáticos o vasculares del sistema nervioso central,

periférico o autónomo (tales como, enfermedad de Alzheimer (AD), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia, Síndrome de Down, sordera nerviosa, enfermedad de Meniere), lesiones neuronales consecuencia de hipoxia, isquemia, quemaduras, quimioterapia, compuestos tóxicos de diverso origen (incluyendo alcohol), infecciones, traumatismo (incluyendo traumatismo quirúrgico) que origina axotomía de neuronas motoras, neuropatías sensoriales, motoras o sensomotoras, o disfunciones autonómicas secundarias a diversas patologías (tales como diabetes, insuficiencia renal u otras enfermedades sistémicas), trastornos genéticos, patologías nerviosas de origen diverso, algunas patologías oculares (tal como, neuropatías del nervio óptico, degeneración retinal, oftalmoplejia, glaucoma), enfermedades corneales de origen diverso (tales como úlceras neurotróficas, trastornos corneales postraumáticos o postinfecciosos), patologías derivadas de motilidad reducida del tracto gastrointestinal o de atonía de vejiga urinaria (tales como cistitis intersticial o cistitis diabética), patologías neoplásicas endocrinas (tales como prolactinoma), afecciones clínicas en las que la estimulación de los procesos de aprendizaje es ventajosa (in particular, en demencias y en trastornos post-traumáticos), además de todas las afecciones patológicas que tienen su origen en procesos apoptóticos de células neuronales;

- ii) enfermedades de inmunodeficiencia adquirida debidas a la biodisponibilidad reducida o ausente de FCN (como inmunodeficiencia por envejecimiento);
- iii) afecciones en las que la estimulación de neoangiogénesis puede ser ventajosa (tales como infarto de miocardio, ictus, aneurismas cerebrales, úlceras gastroduodenales, curación de heridas, vasculopatías periféricas);
- iv) patologías oculares (tales como patologías corneales de origen diverso y glaucoma).

[0028] Los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la presente invención de la fórmula general (I) indicados anteriormente, también son adecuados para la preparación de medios de cultivo y almacenamiento útiles para la conservación de corneas explantadas destinadas a trasplante.

[0029] Además, cuando se marcan con reactivos adecuados (agentes de contraste, radioisótopos, agentes fluorescentes, etc.) y se procesan posiblemente con cualquier otro procedimiento útil con fines de formación de imágenes médicas, los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la presente invención de la fórmula general (I), pueden usarse para el análisis de formación de imágenes de tejidos y órganos que contienen receptores de neurotrofina, *in vitro* o *in vivo*. En particular, dichos compuestos marcados pueden usarse para controlar el uso y eficacia de fármacos o para el diagnóstico de enfermedades de mamíferos en las que participan receptores de neurotrofina.

[0030] En general, los compuestos de la presente invención que tienen actividad agonista de neurotrofina, en particular actividad agonista de FCN, se demostró que eran adecuados para sustituir la neurotrofina y la actividad biológica de FCN.

[0031] Además, los compuestos agonistas de neurotrofina de la presente invención pueden usarse para promover *el crecimiento y/o supervivencia in vivo, in vitro o ex vivo* de células neuronales, incluyendo, pero sin limitación: dopaminérgicos, colinérgicos, neuronas sensoriales, células estriadas, células corticales, células del cuerpo estriado, células del hipocampo, cerebelo, bulbo olfativo, periacueductales, células del núcleo rafe, del locus coeruleus, de los ganglios espinales, neuronas simpáticas, motoneuronas inferiores, células madre nerviosas o células obtenidas de cualquier otra forma de la placa neuronal.

[0032] Los siguientes ejemplos se indican para proporcionar una ilustración no limitativa de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de 3-bencil-2-oxo-(1S,5S,7R)-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo, compuesto de la fórmula (I) en la que X = O, R₁ = H, R₂ = Bn, R₆ = (R)-COOMe (Compuesto 1)

[0033] Se hizo reaccionar una solución de anhídrido tartárico *R,R* **4** (4 g) (preparada como se indica en Lucas H.J., Baumgarten W., J. Am. Chem. Soc, 1941, 63, 1654) en diclorometano anhidro (23 ml) y **3a** (en la que X = X = OMe, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = Bn) (3 g) preparado como se indica (Kermak, W. O.; Perkin, W. H.; Robinson, R. J. Chem. Soc, Trans, 1922, 121, 1872) a ta durante 15 h. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo **7a** (7 g) en forma de aceite. Al producto en bruto **7a** en CH₃OH (40 ml), se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,8 ml) a 0 °C y después la mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto disuelto en tolueno (8 ml) se añadió rápidamente a una suspensión calentada a reflujo de H₂SO₄ (1,6 g)/SiO₂ (H₂SO₄ al 30% en peso) en tolueno (12,5 ml). Después de 15 min, un tercio del disolvente se retiró por destilación y la mezcla caliente restante se filtró en un lecho corto de NaHCO₃. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía, proporcionando el compuesto del título puro (2,8 g).

[0034] RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32-7,16 (m, 5H), 5,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,34 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2H), 3,08 (J = 12,0 Hz, 1H). P.f. 82, [α]_D²⁵ = - 49 (c 1,0, CHCl₃)

Ejemplo 2

Preparación de (1R,5R,7S)-3-bencil-2-oxo-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1] octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de fórmula (I), en la que X = O, R₁ = R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (S)-COOMe) (Compuesto 191)

[0035] Siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 1, partiendo de anhídrido S,S tartárico **4**, se obtuvo el compuesto del título.

[0036] RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40-7,10 (m, 5H), 5,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2H), 3,09 (J = 12,0 Hz, 1H). P.f. 83, [α]_D²⁵ = + 48 (c 1,0, CHCl₃)

Ejemplo 3 de referencia

Preparación de (1S,5S,7R)-3-bencil-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de la fórmula (I), en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe) (compuesto 40)

[0037] Una solución de BH₃·Me₂S (1 M, 2,5 ml), se añadió lentamente a 0 °C a una solución en THF anhidro (65 ml) del compuesto de la fórmula (I) en la que X = O, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe (compuesto 1) (2,8 g) preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1. La mezcla se agitó durante 18 h a ta y después se añadieron etanol (3 ml), solución de NaOH (3 M, 2 ml) y H₂O (150 ml). Después de la extracción con éter dietílico, la fase orgánica se separó y se evaporó, proporcionando, después de cromatografía, el compuesto del título puro (2 g) en forma de un aceite incoloro.

[0038] RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,30-7,23 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (pd, 2H), 2,84 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,50 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 11 Hz, 1H). [α]_D²⁵ = - 60 (c 1,0, CHCl₃).

EJEMPLO 4 de referencia

Preparación de (1S,5S,7R)-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de fórmula(I) en la que X= R₁ = R₂ = R₃= H, R₆ = (R)-COOMe) (Compuesto 34)

[0039] A una suspensión de compuesto de fórmula (I), en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe (compuesto 40) (2 g) preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 3 y Pd al 10%/C (1,3 g) en metanol (40 ml), se le añadió formiato amónico (2,4 g). La mezcla se dejó a reflujo durante 1 h, se filtró sobre Celite y se lavó con CH₃OH. La solución se evaporó para dar el compuesto del título (1,3 g), en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,53 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (dd, J₁ = 13,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,55 (a, 1H). [α]_D²⁵ = - 55 (c 0,7, CHCl₃).

EJEMPLO 5 de referencia

Preparación de ácido (1S,5S,7R)-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxílico (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = R₃ = H, R₆ = (f?) -COOH) (Compuesto 32)

[0040] El compuesto de fórmula (I), en la que X = R₁ = R₂ = R₃ = H, R₆ = (R)-COOMe (Compuesto 34) preparado como se ha descrito en el Ejemplo 4 (0,5 g) se disolvió en una solución de HCl (4 N, 12 ml). Después de 18 h a ta, la solución se evaporó, obteniendo el compuesto del título en forma de sal HCl (0,5 g). [α]_D²⁵ = -38,3 (c 1,1, H₂O);

[0041] RMN ¹H (D₂O) δ 5,95 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,34 (m, 2H);

EJEMPLO 6 de referencia

Preparación de (1S,5S,7R)-3-terc-butoxicarbonil-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Boc, R₆ = (R)-COOMe) (Compuesto 42)

[0042] Se añadieron DIPEA (0,8 ml) y (BOC)₂O (1,1 g) a una solución en CH₂Cl₂ anhidro (9 ml) y etanol (3 ml) del compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = R₃ = H, R₆ = (R)-COOMe (Compuesto 34) (0,8 g) preparado como se ha descrito en el Ejemplo 4. La mezcla de reacción se dejó durante 18 h a ta, el disolvente se evaporó y el residuo se trató con una solución de NaHSO₃ (5%) y se extrajo con éter dietílico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido de color blanco.

[0043] RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,64 y 5,58 (rotámeros) (s, 1H), 4,65 y 4,60 (rotámeros) (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,00-3,60 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

EJEMPLO 7 de referencia

Preparación de (1S,5S,7R)-3-terc-butoxicarbonil-6,8-dioxa-7-exo-hidroxi-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano (compuesto de la fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Boc, R₆ = (R)-CH₂OH) (Compuesto 62)

- 5 **[0044]** A una solución en MeOH (15 ml) del compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Boc, R₆ = (R)-COOMe) (Compuesto 42) (0,8 g), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 6, a 0 °C, se le añadió en pequeñas porciones NaBH₄ (0,6 g). Después de 10 min a ta., la mezcla se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un aceite incoloro. [α]²⁵_D -30 (c 1,0, MeOH).
- 10 **[0045]** RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,50 y 5,44 (rotámeros) (s, 1H), 4,32 y 4,27 (rotámeros) (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 3,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,92 (a, 1H), 1,43 (s, 9H).

EJEMPLO 8 de referencia

- 15 Preparación de (1S,5S,7R)-3-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-7-endo-hidroxi-metil-6,8-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc, R₆ = (R)-CH₂OH) (compuesto 61)

- 20 **[0046]** A una solución de 2,3-O-isopropiliden-D-eritrosa (*R,R*) 5 (1,8 g) en THF (preparada a partir de D-Arabinosa, como se ha indicado por Thompson, D.K.; Hubert, C.N.; Wightman, R.H. Tetrahedron 1993, 49, 3827-3840) se le añadió en pequeñas porciones 2,2-dietoxietilamina **3a** (en el que W = W = OEt, R₁ = R₂ = R₃ = H) (1,7 ml) a 0 °C, NaBH(OAc)₃ (3,1 g). Después de 18h a ta, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó, proporcionando un aceite, que se sometió a cromatografía para dar el producto **8a** (en el que W = W = OEt, R₁ = R₂ = R₃ = H) en forma de un aceite de color amarillento (1,9 g). [α]²⁰_D -8,4 (c 0,54, CHCl₃);
- 25 **[0047]** RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,83 (a, 2 H), 4,59 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 3,75-3,45 (m, 6 H), 3,05-2,83 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,44 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 6 H).

- 30 **[0048]** A una solución de **8a** (en el que W = W = OEt, R₁ = R₂ = R₃ = H) (1,7 g) en acetona (40 ml) se le añadieron Fmoc-O-Su (2,1 g) y una solución acuosa de Na₂CO₃·H₂O (0,75 g en 40 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó a t.a. durante 18 h y se extrajo con CH₂Cl₂, después el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto **8a** (en el que W = W = OEt, R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc) en forma de un aceite de color amarillento (2,2 g). [α]²⁰_D -34 (c 0,38, MeOH);

- 35 **[0049]** RMN ¹H (CDCl₃) 87,73 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,56 (m, 2 H), 7,34 (m, 4 H), 4,63 (m, 2H), 4,47-4,14 (m, 3 H), 4,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,74-3,02 (m, 10 H), 1,42-1,04 (m, 12 H);

- 40 **[0050]** El compuesto **8a** (en el que W = W = OEt, R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc) (1,9 g) disuelto en ácido trifluoroacético (8 ml) se dejó a parte durante 18 h a ta. Después de la evaporación del TFA, el compuesto en bruto, disuelto en MeOH, se filtró sobre un lecho corto de NaHCO₃, después el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1 g). P.f. 41-42 °C; [α]²⁰_D -32 (c 0,5, CHCl₃);

- 40 **[0051]** RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,57(d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,38 (m, 4 H), 5,51 (s, 1H), 4,92-2,95 (m, 12 H).

EJEMPLO 9 de referencia

- 45 Preparación de ácido (1S,5S,7S)-3-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-6,8-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-7-endocarboxílico (compuesto de al fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc, R₆ = (S)-COOH) (Compuesto 39)

- 50 **[0052]** A una solución del compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc, R₆ = (R)-CH₂OH (compuesto 61) (0,9 g) preparado de acuerdo con el Ejemplo 8, en acetona (75 ml) se le añadió el reactivo de Jones a 0 °C, [preparado por adición lenta de H₂SO₄ (2,8 ml) a una solución de CrO₃ (1,5 g) en H₂O (20 ml) a 0 °C]. La mezcla se dejó durante 18 h a t.a. y después se añadió con isopropanol, se filtró sobre Celite y se evaporó. El producto en bruto disuelto en EtOAc (45 ml) se extrajo con NaHCO₃ al 10% en agua. Después de la separación, la fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl y se extrajo con EtOAc. La evaporación de la fase orgánica dio un producto en bruto que se sometió a cromatografía para dar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 79-82 °C; [α]²⁰_D -53 (c 0,5, CHCl₃);

- 60 **[0053]** RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (m, 2H); 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,38 (m, 4H); 5,56 (s, 1H); 4,74-4,45 (m, 4H); 4,23-3,91 (m, 4H); 3,29-3,11 (m, 2H).

EJEMPLO 10 de referencia

- 65 Preparación de ácido (1R,5R,7R)-3-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-6,8-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-7-endocarboxílico (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc, R₆ = (R)-COOH) (compuesto 218)

[0054] Una solución de (1R,5R,7S)-3-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-7-endo-hidroximetil-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = R₂ = H, R₃ = Fmoc, R₆ = (S)-CH₂OH) (1,8 g), preparada a partir de (S,S) eritrosa 5 (obtenida partiendo de L-arabinosa) con el mismo procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 8 para su enantiómero, se trató como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 9 para su enantiómero, para dar 1,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. P.f. 71-81 °C; [α]²⁰_D +52,9 (c 0,50, CHCl₃).

EJEMPLO 11 de referencia

Preparación de 3-bencil-5-fenil-2-oxo-(1S,5S,7R)-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de fórmula (I) en la que X = O, R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe) (Compuesto 27)

[0055] A una solución de **3b** (2,4 g) (en el que X = O, R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Bn,) (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado por R Simonoff y W.H Hartung, J. Am. Pharm. Assoc, 35, 306, 1946) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), se le añadieron derivado de ácido tartárico **6** (R,R) (2,49 g, 5,33 mmol) y DIPEA (5,4 ml). La mezcla se agitó a ta. durante 2 h, el disolvente se evaporó para dar un aceite que se extrajo en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución de KHSO₄ al 5% y NaHCO₃ al 5% en agua. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar **8b** (en el que X = O, R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Bn,) (3,2 g) en forma de un aceite incoloro.

[0056] RMN ¹H δ 7,90-7,85 (m, 2 H), 7,61-7,22 (m, 8 H), 5,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,88-4,10 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H).

[0057] Una solución de **8b** (3,2 g) (en el que X= O, R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Bn,) en tolueno (80 ml) se añadió rápidamente a una suspensión de H₂SO₄/SiO₂ (30% p/p, 1,4 g) en tolueno a reflujo (120 ml). Después de 15 min, un tercio del disolvente se retiró por destilación y la mezcla restante caliente se filtró sobre un lecho corto de NaHCO₃. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 2,4 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

[0058] P.f. 113-114 °C. [α]²⁵_D -64,0 (c 1, CDCl₃). RMN ¹H δ 7,62-7,59 (m, 2 H), 7,41 -7,24 (m, 8 H), 5,16 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,61 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,46 (m, 2 H).

EJEMPLO 12 de referencia

Preparación de 3-bencil-5-fenil-(1S,5S,7R)-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano-7-exo-carboxilato de metilo, compuesto de fórmula (I) en la que X = R₂ = H, R₁ = Ph, R₃ = Bn, R₆ = (R)COOMe) (Compuesto 120)

[0059] A una solución en THF seco (25 ml) del compuesto de fórmula (I) en la que X = O, R₁ = Ph, R₂ = H, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe) (compuesto 27) preparada como se ha descrito en el Ejemplo 11 (2,5 mmol), a 0 °C, se le añadió gota a gota BH₃-Me₂S (10 M 0,5 ml, 4,9 mmol). La mezcla se dejó aparte durante 16 h y después se añadieron EtOH (1 ml), NaOH 3 M (1 ml) y H₂O (20 ml). Después de la extracción con éter dietílico y la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 1 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

[0060] P.f. 97 °C. [α]²⁵_D =13,0 (d, CHCl₃). RMN ¹H δ 7,72-7,58 (m, 2 H), 7,52-7,19 (m, 8 H), 5,00 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 3,75 (m 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,62 (m, 2 H), 3,16 (d, J = 11,2, 4 H), 2,93 (d, J = 11,6, 2 H), 2,63 (d, J = 11,0, 2 H).

EJEMPLO 13

Preparación de (1S,4S,7R)-3,4-dibencil-2-oxo-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-exo-carboxilato de metilo (compuesto de fórmula (I) en la que X= O, R₁=H, R₂= (S)Bn, R₃= Bn, R₆= (R)-COOMe) Compuesto 12)

[0061] A una solución de L-fenilalaninol **3c** (en el que W = H, W = OH, R₁ = H, R₂ = Bn, R₃ = H) (5 g) en MeOH (150 ml) se le añadió benzaldehído (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 1 h, después se añadieron en pequeñas porciones 1,2 g de NaBH₄ durante 2 h a 0 °C. El disolvente se evaporó y el residuo extrajo con 50 ml de HCl a pH = 2. La solución acuosa se extrajo con Et₂O, se trató con Na₂CO₃ hasta pH = 9 y después se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se evaporada dio N-bencil-(L)-fenilalaninol en forma de un sólido de color blanco (7 g) **3c** (en el que W = H, W = OH, R₁ = H, R₂ = Bn, R₃ = Bn)

[0062] RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,34-7,06 (m, 10 H), 3,73 (s, 2 H), 3,31 (dd, J = 6,2,12,5 Hz, 1 H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 2 H). 2,62 (dd, J = 6,2, 12,5 Hz, 1 H)

[0063] A una solución de N-bencil-(L)-fenilalaninol **3c** (2,8 g) en 23 ml de CHCl₃ a 0 °C, se le añadieron DIPEA (4 ml), HOBT (2,1 ml) y una solución de éster metílico de ácido (2R, 3R)-2,3-O-isopropilidéntartárico (**6**) (2,4 g) en 23 ml de CHCl₃. Después, se añadieron 1,7 g de DIPC. Después de 72 h a ta, el disolvente se evaporó y el residuo de producto en bruto se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido de color amarillento (2,4 g) **9c** (en el que W = H, W = OH, R₁ = H, R₂ = Bn, R₃ = Bn).

[0064] $[\alpha]_D^{25}$ -72 (c = 0,5, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃), δ, ppm: (mezcla de rotámeros 2:1) principal δ 7,40-7,05 (m, 10 H), 5,28 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 4,0 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H).

5 **[0065]** El compuesto **9c** (en el que W = H, W = OH, R₁ = H, R₂ = Bn, R₃ = Bn) se oxidó para dar **10** (en el que W = O, W = O, R₁ = H, R₂ = Bn, R₃ = Bn) por oxidación de Swern. Se oxidaron 4,5 g de alcohol (9c) en 20 ml de CH₂Cl₂ de la manera habitual por tratamiento con cloruro de oxalilo, DMSO y DIPEA. Después del tratamiento habitual, el compuesto (**10**) (5 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

10 **[0066]** RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 9,44 (s, 1 H), 7,40-7,00 (m, 10 H), 5,33 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,53 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,44 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 3,41 (dd, J = 13,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,12 (dd, J = 13,9, 9,8 Hz, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H).

15 **[0067]** El producto se añadió en tolueno (15 ml), a una suspensión de 2,5 g SiO₂ y H₂SO₄ en 30 ml de tolueno a reflujo; Después de 30 min, Después de 15 min, un tercio del disolvente se retiró por destilación y la mezcla caliente restante se filtró sobre un lecho corto de NaHCO₃. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 3,2 g del compuesto del título.

20 **[0068]** RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,40-7,15 (m, 8 H), 7,03 (m, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 5,33 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,03 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,32 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 3 H), 3,15 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J = 13,5, 10,7 Hz, 1 H)

EJEMPLO 14 de referencia

25 Preparación de (1S,4S,7R)-3,4-dibencil-6,8-dioxa-7-exo-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octano (compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = H, R₂ = (S)Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-CH₂OH) (Compuesto 184)

30 **[0069]** A una solución en 100 ml de THF anhidro del compuesto de fórmula (I) en la que X = O, R₁ = H, R₂ = (S)Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe (compuesto 12) (4 g), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 13, se le añadió una solución de BH₃·SMe₂ (3 ml, 10 M) en THF. Después de 38 h a t.a., la mezcla de reacción se trató con EtOH seco (6 ml) y 10% de NaOH (6 ml), después se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con Et₂O. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó por cromatografía para dar 1,7 g del compuesto del título en forma de un sólido

de color amarillento. $[\alpha]_D^{25}$ -59 (c = 0,2, CHCl₃)

35 **[0070]** RMN ¹H (CDCl₃) δ, ppm: 7,40-7,00 (m, 10H), 5,11 (s, 1 H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,24 (s, 1H), 3,81 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1 H) 3,52 (m, 2 H), 3,00 (m, 1 H) 3,00-2,80 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,45 (dd, J = 11,6, 1,8 Hz, 1H)

EJEMPLO 15 de referencia

40 Preparación de dímero de fórmula (II) en el que R₁ = R₁' = H, R₂ = R₃ = R₂' = Bn, R₆ = (R)-COOMe (Compuesto 348)

45 **[0071]** Se añadieron 0,1 ml de DIPEA a una solución en 0,3 ml de CH₂Cl₂ del compuesto de fórmula (I) en la que X = R₁ = H, R₂ = (S)-Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOH (Compuesto 188) (0,1 g) obtenido por hidrólisis del éster metílico correspondiente (Compuesto 172) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 5. Después, se añadieron 0,2 g de PyBroP a 0 °C y 0,05 g (0,209 mmol) del compuesto de fórmula (I), en la que X = R₁ = R₃ = H, R₂ = (S)-Bn, R₆ = (R)-COOMe (Compuesto 178). La mezcla se agitó durante una noche, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 50 ml de AcOEt. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 0,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

50 EJEMPLO 16 de referencia

Preparación de dímero de fórmula (III), en la que X = O, R₁ = R₁' = p-NO₂Ph, R₂ = R₂' = H, R₃ = R₃' = Ph, Q' = CONH(CH₂)₆CONH) (Compuesto 441)

55 **[0072]** Se añadieron 20 mg de éster metílico del ácido (1R,5S,7R)-5-(4-Nitro-fenil)-3-fenil-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-7-carboxílico de fórmula (I) (Compuesto 31) (0,054 mmol) a 125,5 mg (1,08 mmol, 20 equiv.) de 1,6-diamino-hexano y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH, 20:1 + NEt₃ 1%), obteniendo así 8 mg (0,018 mmol, 34%) de un sólido de color amarillo, que se corresponde con (1R,5S,7R)-5-(4-nitro-fenil)-3-fenil-6,8-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano-7-(6-amino-hexil)-amida, es decir, el compuesto de la fórmula (I), en la que X = O, R₁ p-NO₂Ph, R₂ = H, R₃ = Ph, R₆ = CONH(CH₂)₆NH₂ (Compuesto 189) (Fr = 0,32) y 4 mg (0,0051 mmol, 10%) de un sólido de color naranja que se corresponde con el compuesto dimérico de fórmula (III) del título (Fr = 0,67).

60 - Compuesto 189: RMN ¹H (CDCl₃, δ): 8,32 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,30-7,22 (m, 2 H),

6,90-6,79 (m, 3 H), 6,25 (m, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 3,81-3,70 (m, 2 H), 3,28 (d, 1 H, J = 9,8 Hz), 3,20-3,10 (m, 2 H), 2,92 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 2,61 (m, 2H), 1,78-1,15 (m, 10 H).

- compuesto dimérico de la fórmula (III) del título: RMN ¹H (CDCl₃, δ): 8,31 (d, 4 H, J = 8,8 Hz), 7,82 (d, 4 H, J = 10 Hz), 7,31-7,24 (m, 4 H), 6,91-6,80 (m, 6 H), 6,25 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,81-3,71 (m, 4 H), 3,29 (d, 2 H, J = 11,6 Hz), 3,20-3,10 (m, 4 H), 2,92 (d, 2 H, J = 1,6 Hz), 1,54 (m, 4 H), 1,23 (m, 4 H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

10 **[0073]** La actividad biológica de 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) se evaluó en diferentes ensayos: inducción de supervivencia de células PC12 en condiciones aséricas, inducción de actividad proliferativa en la línea celular de carcinoma prostático PC3, inducción de síntesis polipeptídica de VGF, desplazamiento de 1251-FCN que se une al receptor superficial específico e inducción de autofosforilación de Trk-A. En todos estos ensayos se usó (hr)FCN humano recombinante como patrón interno.

15 Efecto de los compuestos en la supervivencia de células PC12 en condiciones aséricas

[0074] La actividad biológica de 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) se ensayó como la capacidad para inducir la supervivencia de células PC12 en condiciones aséricas, usando hrFCN como patrón interno.

20 **[0075]** Las células PC12 se desprendieron de los matraces de tejido con PBS-EDTA (solución salina fisiológica añadida con ácido etil-endiaminotetraacético) y se lavaron una vez con PBS para evitar cantidades residuales de suero. Después, las células se diluyeron en medio RPMI-1640 sin rojo defenol complementado con penicilina y estreptomycinina, y se cultivaron en placas de 96 pocillos a una concentración final de 5×10^3 /pocillo. La curva patrón se realizó añadiendo en cultivos triplicados diferentes concentraciones de hrFCN, en el intervalo entre 1-25 ng/ml. 25 En su lugar, los compuestos se añadieron, por triplicado, a concentraciones finales de 1, 10, 100 μM. Después, las células se cultivaron durante 60 horas a 37 °C en una atmósfera humedecida de CO₂ al 5%. Después, se añadieron 10 μl de bromuro de (3-[4,5-dimetiltiazol-2il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT, 0,5 mg/ ml en isopropanol) a cada uno de los pocillos y placas, protegidos de la luz, se dejaron a 37 °C durante 4 horas. Al final de la incubación, se añadieron 100 μl de dimetilformamida al 50% (en SDS al 20%, pH 7,4) a cada pocillo. La colorimetría de la reacción se detectó con 30 un lector de placas de 96 pocillos, registrando la absorbancia a 570 nm. Los resultados se expresaron en forma de supervivencia inducida por compuestos/supervivencia espontánea * 100.

[0076] La figura 1 muestra los resultados obtenidos con 10 μM de los compuestos más representativos y con 1 nM de hrFCN.

35

Efecto de los compuestos sobre la actividad proliferativa de línea celular PC3.

40 **[0077]** La capacidad de 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) y sus formas diméricas de fórmula (II) y (III) con las sustituciones indicadas en la Tabla 1 -4 para inducir la proliferación de la línea celular PC3, en condiciones aséricas, se ensayó usando hrFCN como patrón interno.

[0078] Las células PC3 se cultivaron por triplicado en placas de 24 pocillos a una concentración final de 10^4 células/ml (volumen final de 500 μl) en medio RPM11640 en presencia o ausencia de 1, 10, 100 μM de los compuestos o de concentraciones diferentes (entre 1-25 ng/ ml) de hrFCN como patrón interno. Las células se incubaron durante 60 horas una atmósfera humidificada del CO₂ al 5%. Al final de la incubación, se añadieron 0,5 μCi de ³H-timidina a cada pocillo durante 8 horas. Después, las células se lavaron 6 veces con PBS, se lisaron con Triton-X100 al 0,1% en tampón fosfato 0,1 M y la radioactividad se registró en un contador de centelleo β. Los resultados se expresaron como la proporción entre la incorporación de ³H-timidina (media ± DT) de cultivos estimulados e incorporación de ³H-timidina de cultivos no estimulados.

50 **[0079]** La figura 2 muestra los resultados obtenidos con 10 μM de los compuestos seleccionados o con hrFCN 1 nM como patrón interno.

Inducción de producción de VGF por células PC12

55 **[0080]** La capacidad de 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) también se ensayó como la capacidad para inducir la producción de VGF por células PC12. Se cultivaron 5×10^6 células de PC12 en presencia o ausencia de 1, 10, 100 μM de los compuestos o de hrFCN 4 nM como patrón interno durante 24 horas en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Las células se lisaron en NP-40 al 0,25% en PBS complementado con PMSF 1 mM (fenil-metil) y leupeptina 1 mM, y la concentración proteica se midió en cada muestra mediante un ensayo Bradford. 60 Se cargaron cantidades iguales de proteínas (30 μg) en SDS 8%-gel de poliacrilamida, sometidas a electroforesis, absorbidas en una membrana de nitrocelulosa y se tiñeron con anticuerpos monoclonales anti-VGF seguido de IgG anti-ratón conjugado con peroxidasa. La reacción se visualizó mediante un reactivo quimioluminiscente mejorado (ECL, Amersham) siguiendo las instrucciones del fabricante.

65 **[0081]** La figura 3 muestra los resultados obtenidos con 10 μM de los compuestos seleccionados (Nº. 91, 9, 323,

270) o con hrFCN 10 nM. Se indujo VGF mediante los compuestos seleccionados, así como por hrFCN.

Desplazamiento de la unión de ¹²⁵I-FCN con las células PC12

5 **[0082]** La capacidad de los compuestos seleccionados para desplazar la unión de FCN con los receptores superficiales específicos se evaluó a través de las técnicas de unión de ligandos yodados clásicas.

10 **[0083]** Las células PC12 se desprendieron de los matraces de tejido con PBS-EDTA, se lavaron con medio HKR (10 mM Hepes, NaCl 125 mM, KCl 4,8 mM, CaCl₂ 1,3 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, glucosa 1 g/l, BSA 1 g/l) y se incubaron por triplicado en medio HKR con ¹²⁵I-FCN 0,1 nM en presencia o ausencia de concentraciones variables de los compuestos que se iban a ensayar o de hrFCN como patrón interno. La curva de desplazamiento se obtuvo analizando la radioactividad unida a la célula resultante en presencia de los compuestos o de hrFCN con el programa informático adecuado (Graphit 4).

15 **[0084]** La figura 4a muestra la curva de desplazamiento obtenida con el compuesto N° 9 usado como competidos. El análisis de los datos reveló un Kd de 165 nM ± 0,05. La figura 4b muestra la curva de desplazamiento obtenida usando hrFCN como competidor. El análisis de los datos reveló un Kd de 114 pM ± 0,01 como ya se ha indicado.

Autofosforilación de Trk-A

20 **[0085]** Para evaluar la capacidad de los compuestos 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) de inducir autofosforilación de Trk-A, las células PC12 se cultivaron en un medio complementado con FBS al 5% durante 48 horas, se lavaron y se equilibraron en un medio asérico durante 2 horas. Después, se estimularon 2,5 x 10⁶ células con 10 μM de los compuestos seleccionados durante 30 min o con hrFCN 10 nM como control positivo. Después, las células se lisaron con Triton-X100 al 0,5% en PBS complementado con inhibidores de proteasa (PMSF, aprotinina, pepstatina, leupeptina) e inhibidores de fosfatasa. Las concentraciones proteicas en cada muestra se evaluaron mediante un ensayo de Bradford y se cargaron cantidades iguales de proteínas (50 μg) sobre SDS-gel poliacrilamida, sometido a electroforesis y se transfirió sobre una membrana de nitrocelulosa. Las membranas se tiñeron con anti Trk-A fosforilado (Tyr 490 y Tyr 674/675) de conejo (Cell Signaling Technology) usado a la dilución final de 1:1000. Después del lavado, las membranas se tiñeron con IgG anti ratón conjugado con HRP y la reacción se visualizó usando reactivos ECL siguiendo las instrucciones del fabricante.

35 **[0086]** La Figura 5 muestra los resultados obtenidos con los compuestos 272, 325, 9, 91 y con hrFCN usado como patrón interno. Los compuestos seleccionados son capaces de inducir la autofosforilación de Trk-A provocando por tanto la transducción de las señales biológicas.

Actividad sinérgica

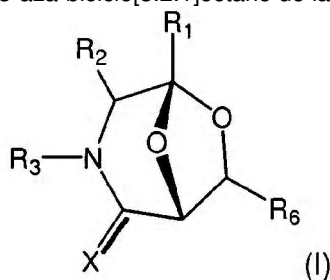
40 **[0087]** La actividad sinérgica de combinaciones múltiples de 3-aza-biciclo(3.2.1)octanos de fórmula (I) se evaluó en el ensayo de supervivencia de PC12 en condiciones aséricas.

45 **[0088]** Las células PC12 se sembraron en placas de 96 pocillos a una concentración de 5 x 10³/pocillo y se cultivaron por triplicado en presencia o ausencia de 5 μM de los compuestos seleccionados o de concentraciones múltiples de los mismos compuestos a una concentración final de 10 μM. Se usó hrFCN 0,5 nM como patrón interno. Después de 60 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ 5%, se añadieron 10 μl de bromuro de (3-[4,5-dimetiltiazol-2il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT, 0,5 mg/ml en isopropanol) a cada pocillo y placas, protegido de la luz y se dejaron a 37 °C durante 4 horas. Al final de la incubación, se añadieron 100 μl de dimetilformamida al 50% (en SDS al 20%, pH 7,4) a cada pocillo. La reacción colorimétrica se detectó con un lector de placas de 96 pocillos, registrando la absorbancia a 570 nm. Los resultados se expresaron como supervivencia inducida por los compuestos/supervivencia espontánea * 100.

50 **[0089]** La figura 6 muestra como combinaciones seleccionadas de 2 compuestos (91 y 325) inducen una mayor actividad de supervivencia que la adición de actividades inducidas por un solo compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos una cantidad de los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula general (I) o mezclas de los mismos



5

en la que:

R1 es H,

10 R2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo y naftilo, fenil-bifenil-naftil-alquilo C₁₋₈, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidina-alquilo C₁₋₈, aminoalquilo C₁₋₈, amino-fenilo, -bifenilo, -naftilo, alquinoxifenilo C₁₋₈, -bifenilo, -naftilo, hidroxifenilo, -bifenilo, -naftilo, hidroxialquilo C₁₋₈, carboxialquilo C₁₋₈, metiloxycarbonilalquilo C₁₋₈, carboxifenilo, -bifenilo, -naftilo, carboalquiloxi-fenilo, -bifenilo, -naftilo, alquilcarbamoil -fenilo, -bifenilo, -naftilo y -(cadenas laterales de aminoácidos), o

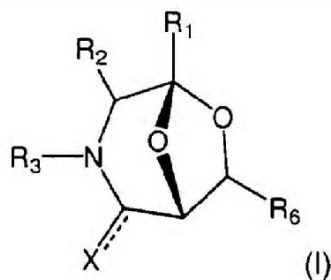
15 R1 y R2, tomados juntos, son alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo o ciclopropilo condensado con benzo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo para formar un puente de 3, 4, 5, 6 términos,

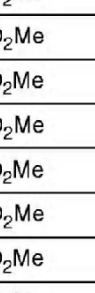
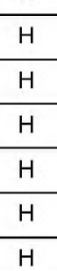
20 R3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo y naftilo, fenil-, bifenil-, naftilalquilo C₁₋₈, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidin-alquilo C₁₋₈, RR'Nalquilo C₁₋₈, RR'N-fenilo, -bifenilo, -naftilo, RO-alquilo C₁₋₈, RO(O)C-alquilo C₁₋₈, R(O)C-alquilo C₁₋₈, RC(O)O-alquilo C₁₋₈, RC(O)N(R)alquilo C₁₋₈, RO-fenilo, -bifenilo, -naftilo, RO(O)C-fenilo, -bifenilo, -naftilo, R(O)C-fenilo, -bifenilo, -naftil RC(O)O-fenilo, -bifenilo, -naftilo, RC(O)N(R)fenilo, -bifenilo, -naftilo, -CH(cadena lateral de aminoácido)CO₂R, -CH(cadena lateral de aminoácido)C(O)NR, -CH(CO₂R)-cadena lateral de aminoácido, CH(CONRR')-cadena lateral de aminoácido, Fmoc, Boc y Cbz,

25 R6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftilo, fenil-, bifenil-, -naftilalquilo C₁₋₈, piridina, imidazol, pirrol, indol, triazoles, pirrolidina, piperidina, piridina-, imidazol-, pirrol-, indolo-, triazoles-, pirrolidina-, piperidin-alquilo C₁₋₈; -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', CH₂OR, CH₂NRR', -C(O)NH-CH(aminoácido de cadena lateral)C(O)OR, CH₂NR-Fmoc, CH₂NR-Boc y CH₂NR-CBz, R y R', iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftilo, piridina, imidazol, pirrol, indol, triazoles, pirrolidina, piperidina, fenil-, bifenil-, -naftilalquilo C₁₋₈; piridina-, imidazol-, pirrol-, indol-, triazoles-, pirrolidina-, piperidin-alquilo C₁₋₈; grupo protector, -C(O)CH-(cadena lateral de aminoácido)-NHT, -NH-CH(cadena lateral de aminoácido) COOT y -CH(cadena lateral de aminoácido)COOT, en la que T se selecciona entre H y alquilo C₁₋₈;

30 X es O
y en la que los grupos alquilo, alqueno, alquino, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, canfanilo, adamantanilo, fenilo, bifenilo, naftil y los grupos heterocíclicos indicados anteriormente, están posiblemente sustituidos con uno o más restos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxil, ácido carboxílico, carbonilo y alquilo C₁₋₆.

45 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) se seleccionan entre los compuestos que tiene las siguientes fórmulas:



| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
|-----------|---|----------------|----------------------------------|-------------------|--|
| 1 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 2 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 3 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CON  |
| 4 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CON  |
| 5 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 6 | O | H | (<i>S</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 7 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 8 | O | H | (<i>R</i>)-Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 9 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 10 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 11 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 12 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ Ph | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 13 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 14 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 15 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 16 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OBn | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 17 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 18 | O | H | (<i>S</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 19 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 20 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 21 | O | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>)-CO ₂ Me |
| 22 | O | H | =CH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |
| 23 | O | H | (<i>R</i>)-CH ₂ OH | PhCH ₂ | (<i>S</i>)-CO ₂ Me |

|  | | | | | |
|---|---|----------------|---|-------------------|----------------------------------|
| Compuesto | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₆ |
| 190 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 191 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 192 | O | H | (<i>S</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 193 | O | H | (<i>S</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 194 | O | H | (<i>R</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 195 | O | H | (<i>R</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 196 | O | H | (<i>S</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 197 | O | H | (<i>S</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 198 | O | H | (<i>R</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 199 | O | H | (<i>R</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 200 | O | H | (<i>S</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 201 | O | H | (<i>S</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 202 | O | H | (<i>R</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CO ₂ Me |
| 203 | O | H | (<i>R</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CO ₂ Me |
| 204 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 205 | O | H | H | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 206 | O | H | (<i>S</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 207 | O | H | (<i>S</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 208 | O | H | (<i>R</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 209 | O | H | (<i>R</i>) -Me | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 210 | O | H | (<i>S</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 211 | O | H | (<i>S</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 212 | O | H | (<i>R</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 213 | O | H | (<i>R</i>) -PhCH ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 214 | O | H | (<i>S</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 215 | O | H | (<i>S</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |
| 216 | O | H | (<i>R</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>R</i>) -CONHMe |
| 217 | O | H | (<i>R</i>) -CH ₂ CH(Me) ₂ | PhCH ₂ | (<i>S</i>) -CONHMe |

3. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, que comprenden adicionalmente excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5

4. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de:

- (i) trastornos neurodegenerativos, inflamatorios, tóxicos, traumáticos o vasculares del sistema nervioso

- central, periférico o autónomo, lesiones neuronales consecuencia de hipoxia, isquemia, quemaduras, quimioterapia, compuestos tóxicos que incluyen alcohol, infecciones, traumatismo que origina axotomía de neuronas motoras, neuropatías sensoriales, motrices o sensomotrices, o disfunciones autónomas consecuencia de diversas patologías, trastornos genéticos, patologías nerviosas de orígenes diversos, algunas patologías oculares, enfermedades corneales de orígenes diversos, patologías de motilidad reducida del tracto gastrointestinal o de atonía de vejiga urinaria, patologías neoplásicas endocrinas, afecciones clínicas en las que la estimulación de los procesos de aprendizaje es ventajosa y todas las afecciones patológicas que tienen su origen en procesos apoptóticos de células neuronales;
- 5 (ii) enfermedades de inmunodeficiencia adquirida debidas a la biodisponibilidad reducida o ausente de FCN;
- 10 (iii) afecciones en las que la estimulación de neoangiogénesis puede ser ventajosa;
- (iv) patologías oculares.
5. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichos trastornos neurodegenerativos, inflamatorios, tóxicos, traumáticos o vasculares del sistema nervioso central, periférico o autónomo se seleccionan entre: enfermedad de Alzheimer (AD), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia, síndrome de Down, sordera nerviosa y enfermedad de Meniere.
- 15 6. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichas patologías oculares se seleccionan entre neuropatías del nervio óptico, degeneración retinal, oftalmoplejia y glaucoma; y dichas enfermedades corneales de orígenes diversos se seleccionan entre úlceras neurotróficas, trastornos corneales postraumáticos y post-infecciosos.
- 20 7. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichas patologías de motilidad reducida del tracto gastro-intestinal o de atonía de vejiga urinaria se seleccionan entre cistitis intersticial y cistitis diabética.
- 25 8. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichas condiciones en las que la estimulación de neoangiogénesis puede ser ventajosa se seleccionan entre infarto de miocardio, ictus, aneurismas cerebrales, curación de heridas y vasculopatías periféricas.
- 30 9. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad de inmunodeficiencia adquirida es inmunodeficiencia por envejecimiento.
- 35 10. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos como se ha definido en las reivindicaciones 1-3, para la preparación de reactivos para promover el crecimiento y/o supervivencia *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* de células neuronales.
- 40 11. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dichas enfermedades neuronales se seleccionan entre el grupo que consiste en dopaminérgicos, colinérgicos, neuronas sensoriales, células estriadas, células corticales, células del cuerpo estriado, células de hipocampo, cerebelo, bulbo olfativo, células periacueductales, células del núcleo rafe, del locus coeruleus, de los ganglios espinales, neuronas simpáticas, neuronas motoras inferiores, células madre nerviosas, células procedentes de cualquier parte de la placa neural.
- 45 12. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) y mezclas de los mismos como se ha definido en las reivindicaciones 1-3, para la preparación de medios de cultivo y almacenamiento útiles para la conservación de corneas explantadas destinadas a trasplante.
- 50 13. El uso de derivados de 3-aza-biciclo[3.2.1]octano de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1-2, marcados con agentes de contraste, radioisótopos, agentes fluorescentes y posiblemente procesados con procedimientos útiles con fines de formación de imágenes médicas, en el que el análisis de imágenes de tejidos y órganos contienen receptores de neurotrofina.

Figura 1

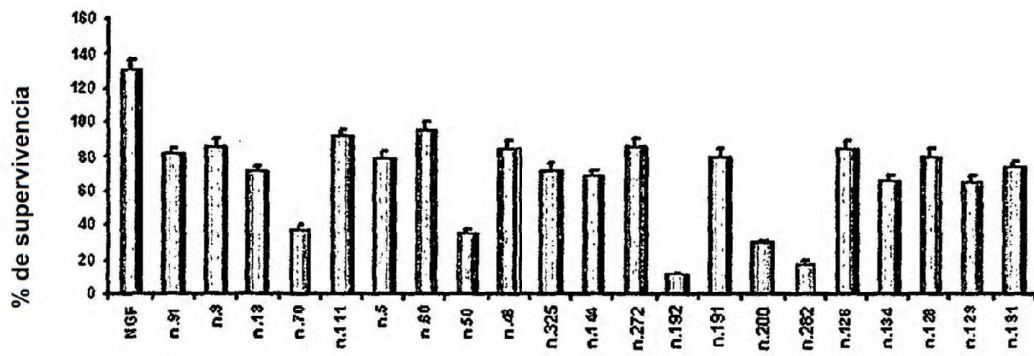


Figura 2

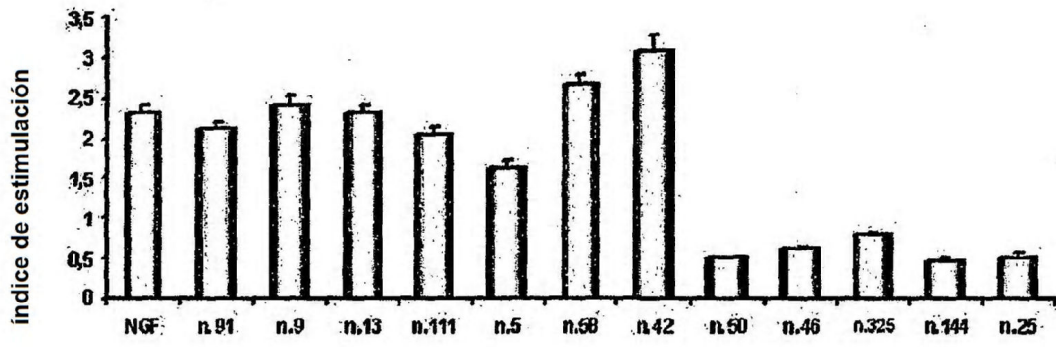


Figura 3

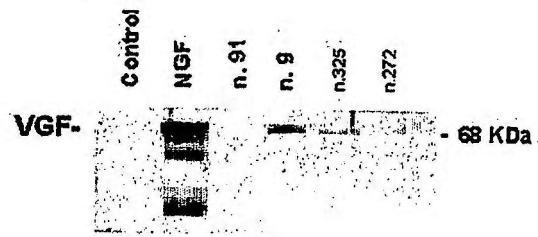
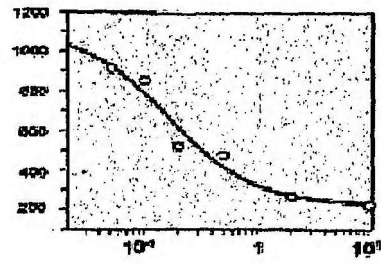


Figura 4a



n. 9 (μM)

Figura 4b

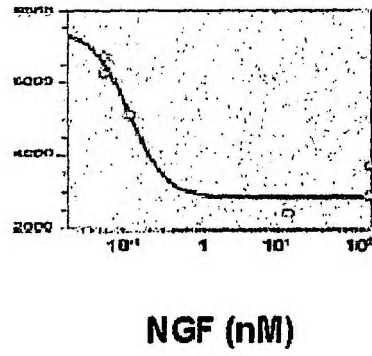


Figura 5

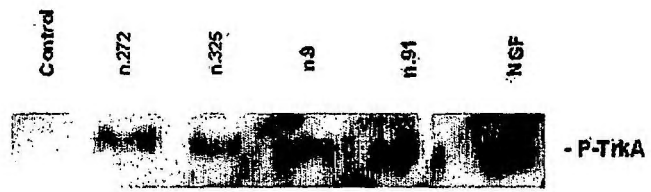
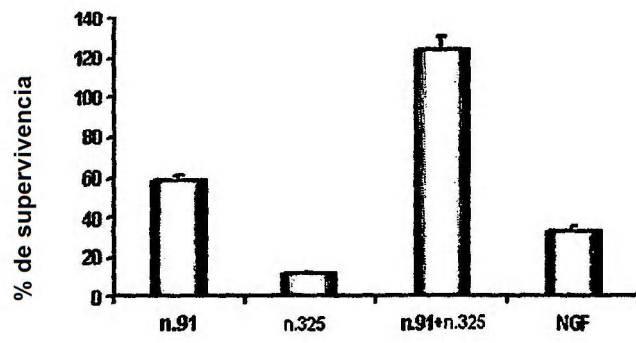


Figura 6



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 0010413592117 A [0018]
- WO 0164686 A [0018]

10

Documentos de patente no citados en la descripción

- **May, M. et al.** Cholinomimetic Activities of Some Analogs of cis-2-Methyl-4-dimethylaminomethyl-1,3-dioxolane Methiodide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1968, vol. 57 (3), 511-513 [0006]
- **J. Org. Chem.**, 1999, vol. 64, 7347 [0018]
- **Organic Letters**, 2000, vol. 2, 3987-3990 [0018]
- **Bioorganic & Med Chem**, 2001, vol. 9, 1625, 1632 [0018]
- **Eur. J. Org. Chem.**, 2002, 873-880 [0018]
- **Lucas H.J. ; Baumgarten W.** *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, vol. 63, 1654 [0033]
- **Kermak, W. O. ; Perkin, W. H. ; Robinson, R. J.** *Chem. Soc., Trans*, 1922, vol. 121, 1872 [0033]
- **Thompson, D.K. ; Hubert, C.N. ; Wightman, R.H.** *Tetrahedron*, 1993, vol. 49, 3827-3840 [0047]
- **R Simonoff ; W.H Hartung.** *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1946, vol. 35, 306 [0056]