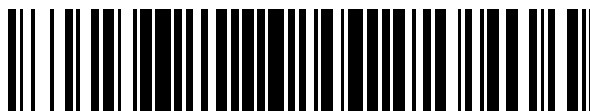


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 195**

51 Int. Cl.:
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08795592 .8**
96 Fecha de presentación: **26.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2185553**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Compuestos de amidoalquil-8-azabicyclo(3,2,1)octano, como antagonistas del receptor opioide mu**

30 Prioridad:
27.08.2007 US 966282 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2012

73 Titular/es:
THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 GATEWAY BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:
LONG, DANIEL D.;
SAITO, DAISUKE ROLAND;
VAN DYKE, PRISCILLA;
JIANG, LAN;
CHURCH, TIMOTHY J. y
JACOBSEN, JOHN R.

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 390 195 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de amidoalquil-8-azabicyclo(3,2,1)octano, como antagonistas del receptor opioide mu

5 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCIONSector de la invención

10 La presente invención, se refiere a compuestos de 8-azabicyclo(3,2,1)octano, los cuales son de utilizad como antagonistas del receptor opioide mu. La invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales tipos de compuestos, y ésta encuentra utilidad en procedimientos de utilización de tales tipos de compuestos, para tratar o mejorar las condiciones médicas mediatizadas mediante actividad de receptor opioide mu, y procedimientos e intermediarios de utilidad para la preparación de tales tipos de compuestos.

15 Estado actual de la técnica

Hoy en día, se entiende, de una forma generalizada, el hecho de que, los opioides endógenos, juegan un rol interpretativo complejo, en la fisiología gastrointestinal. Los receptores opioides, se expresan a través del cuerpo, en ambos, el sistema nervioso central, y en las regiones periféricas, incluyendo el tracto gastrointestinal (GI).

20 Los compuestos que funcionan como agonistas a los receptores opioides, de entre los cuales, la morfina, es un ejemplo prototípico, son los pilares principales de la terapia analgésica para el tratamiento del dolor, ya sea moderado o grave. Lamentablemente, el uso de los analgésicos opioides, se asocia, a menudo, con los efectos adversos del tracto GI (gastrointestinal), denominado, colectivamente, como disfunción del intestino, inducida por opioides (OBD). La OBD (del inglés, - opioid bowel dysfunction-), incluye a los síntomas tales como la constipación o estreñimiento, el vaciado gástrico disminuido, el dolor y el malestar abdominal, la hinchazón, náuseas, y reflujo gastroesofágico. Ambos receptores, el receptor opioide central y el receptor opioide periférico, probablemente, se encuentran involucrados en el enlentecimiento de tránsito gastrointestinal, después del uso de opioides. No obstante, la evidencia, sugiere el hecho de que, los receptores opioides periféricos, en el tracto GI, son principalmente responsables para los efectos adversos de los opioides, en la función GI.

25 Puesto que, los efectos secundarios de los opioides se encuentran predominantemente mediatizados por los receptores periféricos, mientras la analgesia, es central en origen, un antagonista periféricamente selectivo, puede potencialmente bloquear los efectos secundarios no deseables, relacionados con el GI, sin interferir con los efectos centrales beneficiosos de la analgesia, o precipitando los síntomas de eliminación en el sistema nervioso central.

30 De los tres subtipos de receptores mayores de opioides, los cuales se denominan mu, delta, y kappa, se cree que, la mayoría de analgésicos de opioides clínicamente utilizados, actúan vía una activación del receptor opioide mu, para ejercer analgesia y para modificar la motilidad GI. Correspondientemente en concordancia, se espera que, los antagonistas del opioide mu, selectivamente periféricos, sean de utilidad para tratar la disfunción del intestino inducida por opioides. Los agentes preferidos, demostrarán una unión significativa a los receptores opioides mu, in vitro, y serán activos, en modelos animales del GI, in vivo.

35 El íleo postoperatorio (POI – [del inglés, postoperative ileus]-), es un trastorno del motilidad reducida del tracto GI, el cual acontece después de una cirugía abdominal, o de otro tipo de cirugía. Los síntomas del POI, son similares a aquéllos de la OBD (disfunción intestinal inducida por opioides). Adicionalmente, además, puesto que, los pacientes quirúrgicos, se tratan, a menudo, durante la cirugía, y después de la cirugía, con analgésicos opioides, la duración del POI (íleo postoperatorio), puede estar compuesta por una motilidad GI reducida, asociada con un uso de opioides. Así, por lo tanto, se espera que, los antagonistas del opioide mu, apropiados para tratar la OBD (disfunción intestinal inducida por opioides), sean beneficiosos en el tratamiento del POI (íleo postoperatorio).

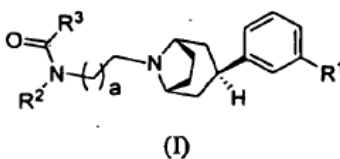
40 La solicitud de patente internacional WO 2004 / 092 165, da a conocer derivados de 3-bencilhidriliden-8-azabicyclo(3,2,1)octano, los cuales se utilizan como un antagonista del receptor opioide, para el tratamiento de los trastornos del tracto intestinal.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor opioide mu.

60 Correspondientemente en concordancia, la invención, proporciona un compuesto de la fórmula (I):

65



en donde:

- 10 R^1 , es $-OR^a$ ó $-C(O)NR^bR^c$;
 R^2 , es alquilo C_{4-10} ó alqueniilo C_{4-10} ;
 R^3 , es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre $-OR^d$, $-S(O)_2R^c$, $-NR^fR^g$, y $-C(O)R^4$;
 R^4 , es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con uno o más OR^d ó $-S(O)_2R^e$;
 R^a , R^b , R^c , R^d , R^f y R^g son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;
 15 R^e , es alquilo C_{1-3} , y
 a, es 1, 2, 3, 4, ó 5;
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

20 La invención, proporciona, también, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

25 La invención, encentra utilidad en un procedimiento para tratar un enfermedad o condición mejorada mediante tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu, como por ejemplo, una motilidad reducida del tracto intestinal, tal como una disfunción del intestino inducida por opioides, e íleo post-operatorio, comprendiendo, el procedimiento, la administración, al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una composición farmacéutica de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse como herramientas de investigación, a saber, para estudiar los sistemas biológicos o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de oros compuestos químicos, en un procedimiento que comprende el proceder a poner en contacto un sistema biológico o muestra biológica, con un compuesto de la invención, y determinar los efectos provocados por el
 30 compuesto, en el sistema biológico o muestra biológica.

En aspectos separados y distintos, la invención, proporciona, también, procedimientos sintéticos e intermediarios, descritos aquí, en este documento, los cuales son de utilidad para preparar compuestos de la invención.

35 La invención, proporciona, también, un compuesto de la invención, tal y como se describe aquí, en este documento, para su uso en terapia médica, así como también el uso de un compuesto de la invención, en la fabricación o la formulación de un medicamento, para tratara una enfermedad o condición mejorada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu, como por ejemplo, un trastorno de motilidad reducida del gastrointestinal, en un mamífero.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

45 La presente invención, proporciona antagonistas del receptor opioide mu, de 8-azabicyclo(3,2,1)octano, de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de éste. Los siguientes sustituyentes y valores, pretenden proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos de la presente invención. Estos valores representativos, pretenden definir, adicionalmente, tales aspectos, y no pretenden excluir otros valores, o limitar el alcance de la invención.

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

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

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

55 En un aspecto específico, R^2 es alquilo C_{4-10} ó alqueniilo C_{4-10} .

En otro aspecto específico, R^2 es alquilo C_{4-10} .

60 En otro aspecto específico, R^2 es un alquilo C_{5-8} . Los grupos R^2 representativos, dentro de este aspecto, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, y 2-propilpentilo.

En todavía otro aspecto específico, R^2 es 2-etilbutilo.

65 En un aspecto específico, R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre $-OR^d$, $-S(O)_2R^c$, $-NR^fR^g$, y $-C(O)R^4$.

En otro aspecto específico, R³ es alquilo C₁₋₆, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre -OR^d, -S(O)₂R^e, y -NR^fR^g.

5 En otro aspecto específico, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre -OH, -SO₂CH₃, y -NH₂.

10 En todavía otro aspecto específico, R³ es alquilo C₁₋₄, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre -OH y -SO₂CH₃. Los grupos representativos R³, en este aspecto, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metanosulfonilmetilo, 1,2-dihidroxietilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metanosulfonil-1-metiletilo, 1,2-dihidroxipropilo, 1-metil-1-hidroximetil-2-hidroxietilo, 1-hidroxi-3-dimetilaminopropilo, y 1-hidroxi-2-dimetilaminoetilo.

15 En un aspecto específico, R^a, R^b, R^c, R^d, R^f, y R^g son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C₁₋₃.

En otro aspecto específico, R^a, R^b, R^c, R^d, R^f, y R^g son, de una forma independiente, hidrógeno ó metilo.

En otro aspecto específico, R^a, R^b, R^c y R^d, son, cada una de ellas, hidrógeno.

20 En otro aspecto específico, R^f y R^g son, cada una de ellas, metilo.

En un aspecto específico, R^e es alquilo C₁₋₃.

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

En un aspecto específico, a es 1, 2, 3, 4, ó 5.

En otro aspecto específico, a es 1 ó 2.

30 En todavía otros aspectos específicos, a es 1, ó a es 2.

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

35 R¹ es -C(O)NH₂;

R² es alquilo C₅₋₈ ramificado;

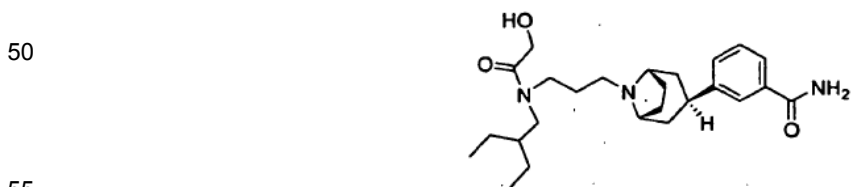
R³ es alquilo C₁₋₄, sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre -OH y -SO₂CH₃;

40 a es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

45 La invención, proporciona, adicionalmente, los compuestos de los ejemplos 1 a 45.

La convención de la denominación química utilizada aquí, en este documento, se ilustra para el compuesto del Ejemplo 1:



60 el cual es 3-endo-(8-{3-[(2-etilbutil)-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida. De una forma alternativa, mediante la utilización de las convenciones IUPAC, tal y como se implementa en el sistema de software informático "AutoNom software", (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto se denomina 3-((1R,3R,5S)-8-{3-[(2-etilbutil)-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida. Los nombres utilizados aquí, en este documento, corresponden a la notación IUPAC, con la orientación endo del grupo fenilo sustituido, con respecto al 8-azabicyclo[3,2,1]octano, indicado explícitamente. Todos los compuestos de la invención, se encuentran en la orientación endo. A efectos de conveniencia, tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "8-azabicyclooctano", significa 8-azabicyclo[3,2,1]octano.

65

Adicionalmente a la estereoquímica endo, con respecto al grupo biciclo, los compuestos de la presente invención, pueden contener un centro quiral, en los sustituyentes R² y R³. Correspondientemente en concordancia, la presente invención, incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros, y mezclas enriquecidas con estereoisómeros de tales isómeros, a menos de que se indique de otro modo. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, incluyendo a ambas, la orientación con respecto al grupo 8-azabicyclooctano, y la quiralidad en un sustituyente R² ó R³, se entenderá, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden encontrarse presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, en las composiciones de la invención, a menos de que se indique de otro modo, con la condición de que no se elimine cualquier utilidad de la composición, en su totalidad, mediante la presencia de tales otros isómeros.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de la invención, los términos que siguen a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo.

El término "alquilo", significa un hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, o combinaciones de éste. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metilo, etilo, n-propilo (n-Pr), isopropilo (i-Pr), n-butilo (n-But), sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2-propilpentilo, y por el estilo.

El término "alquilenilo", significa un hidrocarburo saturado, divalente, el cual puede ser lineal o ramificado, o combinaciones de éste. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilenilo, contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, propano -1,2-diil(1-metiletileno), 2-metilpropano-1,2-diil(1,1-dimetiletileno), y por el estilo.

El término "compuesto", significa un compuesto, el cual se ha preparado sintéticamente, o que se ha preparado de cualquier otro modo, tal como mediante metabolismo in vivo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa una cantidad suficiente como para efectuar el tratamiento, cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente, tal como un mamífero (particularmente, un humano), el cual incluye:

(a) evitar que acontezca la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) mejorar la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente, incluyendo el contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;

(c) suprimir la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, enlenteciendo o interrumpiendo el desarrollo de la enfermedad, trastorno o condición médica, en un paciente; ó

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", significa una sal preparada a partir de un ácido o base, la cual es aceptable para la administración, a un paciente, tal como un mamífero. Tales tipos de sales, pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, y a partir de bases farmacéuticamente aceptables. Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, se preparan a partir de ácidos.

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ácidos consistentes en el ácido acético, el ácido adípico, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzóico, el ácido canforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido láctico, el ácido maléico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido múcico, el ácido nítrico, el ácido oxálico, el ácido pantoténico, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido p-toluenesulfónico, el ácido xinafóico (1-hidroxi-2-naftóico) el ácido naftaleno-1,5-disulfónio, y por el estilo.

El término "grupo protector de amino" (o grupo amino-protector), significa un grupo protector, apropiado para evitar reacciones no deseadas en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos, incluyen, pero no de una forma limitada en cuanto a éstos, a formilo, grupos acilo, como por ejemplo, los grupos alcanilo, tales

como acetilo y trifluoroacetilo, grupos alcóxicarbonilo, tales como tert.-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo (Cbz), y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), trietilo (Tr), y 1-1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS), y tert.-butildimetilsililo (TBDMS); y por el estilo.

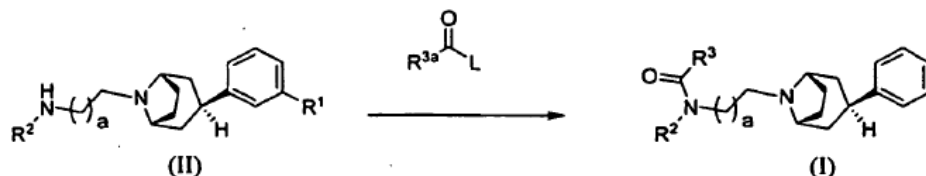
PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles, utilizando los métodos y procedimientos generales que se presentan más abajo, a continuación. Si bien, en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, se ilustra un aspecto particular de la presente invención, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, todos los aspectos de la presente invención, pueden prepararse mediante la utilización de los procedimientos descritos aquí, en este documento, o mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos o materiales de partida, los cuales se conocen, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se apreciará también el hecho de que, allí en donde se facilitan condiciones de procedimientos que son típicas o preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos de reacción, los factores de relación molar, de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden utilizarse también otras condiciones, a menos de que se indique de otra forma. Las condiciones óptimas de reacción, pueden variar, con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero, tales condiciones, pueden determinarse por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, mediante la utilización de procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, además, tal y como resultará evidente, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden ser necesarios grupos convencionales protectores, con objeto de evitar que ciertos grupos funcionales, experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector apropiado, para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos apropiados, para la protección y desprotección de tales tipos de grupos funcionales, son bien conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, por parte de T. W. Greene y G. M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicho trabajo.

En un procedimiento de síntesis, los compuestos de la invención, se preparan de la forma que ilustra en el esquema A. (Los sustituyentes y variables mostrados en los esquemas que se facilitan a continuación, tienen las definiciones que se han proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique de otro modo).

Esquema A



En el esquema A, R^{3b} , representa R^3 , o una forma protectora de R^3 , y L, representa un grupo saliente, tal como cloro, ó $\text{R}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{-L}$, representa un ácido carboxílico o una sal de carboxilato. Así, por ejemplo, para preparar un compuesto, en el cual, R^3 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, un reactivo de utilidad, es el cloruro de acetoxiacetilo, en el cual, R^{3a} , es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ y, L, es cloro. Cuando R^{3a} es una forma protegida de R^3 , la reacción, incluye, también, una etapa de desprotección, la cual no se muestra.

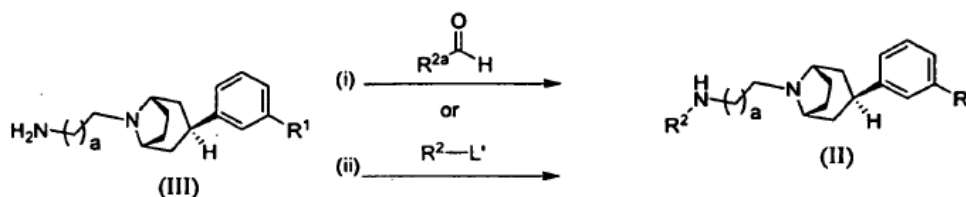
Las condiciones óptimas de reacción, para la reacción del Esquema A, puede variar, en dependencia de las propiedades químicas del reactivo $\text{R}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{-L}$, tal y como se conoce bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, cuando L es un grupo halo saliente, tal como cloro, la reacción, de una forma típica, se lleva a cabo procediendo a poner en contacto el intermediario (II), con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de la fórmula $\text{R}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{-L}$, en un diluyente inerte, tal como el diclorometano. Opcionalmente, la reacción, se lleva a cabo en presencia de un exceso de una base, tal como por ejemplo, en presencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes de la base, tal como, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina ó trietilamina. Los diluyentes inertes apropiados, incluyen, también, a los 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahidrofurano, dimetilacetamida, y por el estilo. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 30°C , durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente un cuarto de hora hasta aproximadamente 16 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente.

Cuando el reactivo $\text{R}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{-L}$ es un ácido carboxílico, o una sal de carboxilato, la reacción, de una forma típica, se lleva a cabo procediendo a poner en contacto el intermediario (II), con una cantidad comprendida entre

aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes del ácido $R^{3a}C(O)OH$ ó la sal de carboxilato, como por ejemplo, $R^{3a}C(O)OLi$, en un diluyente inerte, opcionalmente, en presencia de una base, ambos, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, y en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes de un agente activante, tal como el N,N-carbonildiimidazol (CDI), el hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), ó la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100°C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 2 horas, hasta aproximadamente 16 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente.

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

Esquema B1



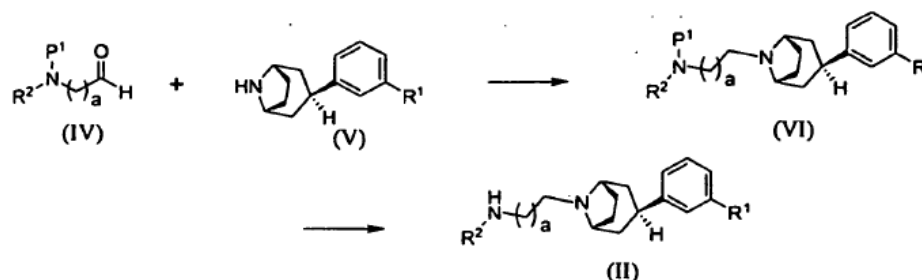
en donde, R^{2a} , se define de tal forma que, $R^{2a}-CH_2-$, es R^2 y, L' , es un grupo saliente, tal como cloro ó bromo.

En la reacción (i), un intermediario de la fórmula (III), se N-alquilo, de una forma reductora, mediante la reacción con un aldehído de la fórmula $R^{2a}C(O)H$, para proporcionar el intermediario (II). La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a poner en contacto el intermediario (III), con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un aldehído de la fórmula $R^{2a}C(O)H$ en un disolvente inerte apropiado, tal como diclorometano, en presencia de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente media hora hasta aproximadamente 3 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. Los agentes reductores apropiados,, incluyen al triacetoxiborohidrato sódico, al borohidrato sódico y al cianoborohidrato sódico. El producto (II), se aísla mediante medios convencionales.

De una forma alternativa, el intermediario (II), se prepara mediante la reacción de (III), con un haluro de alquilo de la fórmula R^2-L' , tal y como se muestra en la reacción (ii). La reacción, se lleva a cabo, típicamente, procediendo a poner en contacto el intermediario (III) con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de haluro de alquilo R^2-L' , en un diluyente inerte. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente media hora hasta aproximadamente 16 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente.

Otro procedimiento general, para la preparación del intermediario de la fórmula (II), es el que se ilustra en el esquema B2.

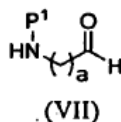
Esquema B2



en donde, P^1 , representa un grupo amino-protector. En el esquema B2, el intermediario (V), se N-alquila, de una forma reductora,, mediante la reacción con un aldehído (IV), para proporcionar el intermediario protegido (VI). La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, bajo las mismas reacciones que se han descrito anteriormente, arriba,

para la reacción de N-alkilación de (III), en el esquema B1. El producto (VI), se aísla mediante procedimientos convencionales. La desprotección de (VI), utiliza procedimientos estándar. Así, por ejemplo, cuando el grupo protector P1 es Boc, (VI) se trata, de una forma de una forma típica, con un ácido, tal como e ácido trifluoroacético, para proporcionar el intermediario (II).

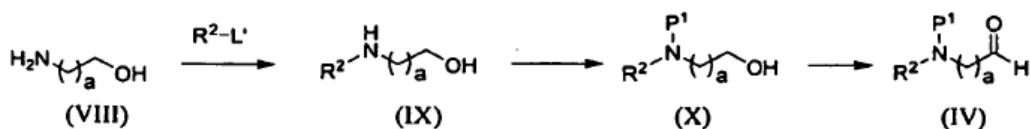
Los intermediarios de la fórmula (III), pueden prepararse mediante reacciones análogas a aquéllas que se muestran en el esquema B2, mediante la utilización de un aldehído (VII)



en lugar del aldehído (IV).

Los intermediarios de la fórmula (IV) pueden prepararse tal y como se ilustra en el Esquema C:

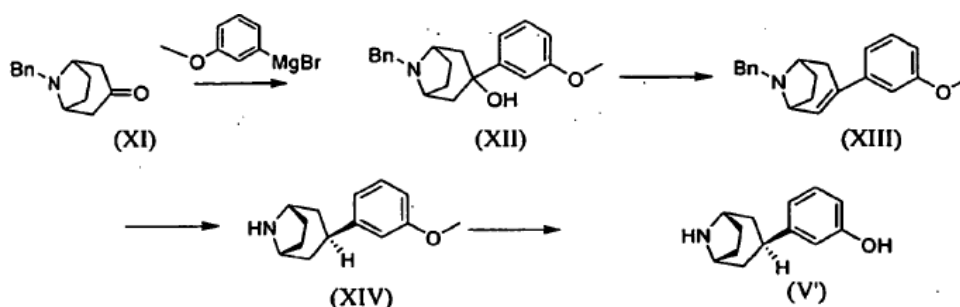
Esquema C



en donde, todas las variables, toman los valores definidos anteriormente, arriba. En primer lugar, el alcohol (IX), se prepara mediante la reacción de un alcohol de la fórmula (VIII), con un haluro de alquilo R²-L', bajo unas condiciones similares a las del Esquema B1, reacción (ii). A continuación, la adición de un grupo amino-protector, mediante procedimientos convencionales, forma el intermediario (X), el cual se oxida, para proporcionar un intermediario de la fórmula (IV).

Los intermediarios de fórmula (V), pueden prepararse a partir de materiales fácilmente obtenibles, Así, por ejemplo, un procedimiento para la preparación del preparación del intermediario (V'), en el cual, R¹, es hidroxilo, es el que se ilustra en el Esquema D.

Esquema D



en donde, Bn, significa el grupo amino-protector bencilo. La 8-azabicyclo[3,2,1]octanona (XI), se obtiene, de una forma típica, a partir de fuentes comerciales, y éstas pueden prepararse mediante la reacción de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano con bencilamina y ácido 1,3-acetondicarboxílico, en una solución acuosa, ácida, en presencia de un agente tamponante, tal y como se describe tal y como se describe en el documento de patente US 2005 /0 228 014. (Véase, también, el documento de patente estadounidense US 5,753,673).

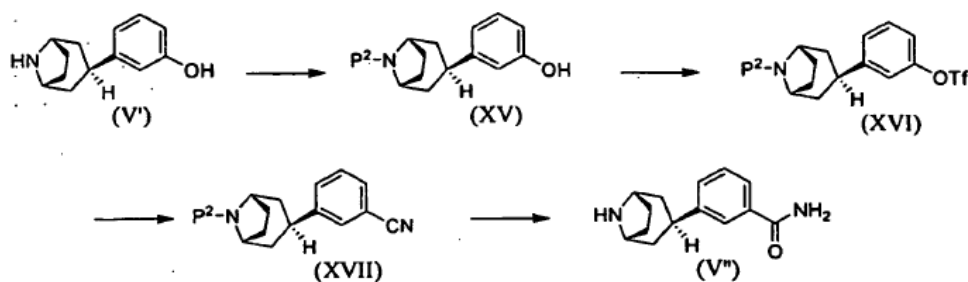
En primer lugar, el intermediario (XI), se añade a una solución de aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de Grignard bromuro de 3-metoxifenilmagnesio, en un diluyente inerte. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 10°C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 3 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. La transmetalación del reactivo de Grignard, de magnesio a cerio, mediante la reacción con una cantidad equivalente de cloruro de cerio, previamente a al uso de, es ventajosa, para la obtención de un buen rendimiento productivo del intermediario (XIII). El sustituyente hidroxilo, se elimina del intermediario (XIII), mediante el tratamiento con ClH 6N, para proporcionar la sal de clorhidrato del intermediario (XIII). La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, durante un transcurso de tiempo que va desde

aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 3 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente.

La hidrogenación del intermediario (XIII), satura el doble enlace de la porción alqueno, y elimina el grupo protector de bencilo, para proporcionar el intermediario (XIV). De una forma típica, la reacción, se lleva a cabo procediendo a exponer la sal de HCl de (XIII), disuelta en etanol, a una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición. Finalmente, el grupo metilo, se elimina del intermediario (XIV), procediendo a poner en contacto una solución enfriada del intermediario (XIV), en un diluyente inerte, con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de tribromuro de boro, bromuro de hidrógeno, ó tricloruro de boro. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 0°C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 36 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. El intermediario (V'), puede aislarse mediante procedimientos convencionales, como una base libre, o como una sal de bromohidrato. La cristalización del sal de bromohidrato, proporciona el intermediario (V'), con una alta estereoespecificidad en la configuración endo (factor de relación endo con respecto a exo, correspondiente a un valor mayor de 99,1 : 0,8).

Un procedimiento para preparar el intermediario (V2), en el cual, la variable R', es -C(O)NH₂, utiliza el intermediario de fenol (V'), como un material de partida, tal y como se muestra en el Esquema E.

Esquema E



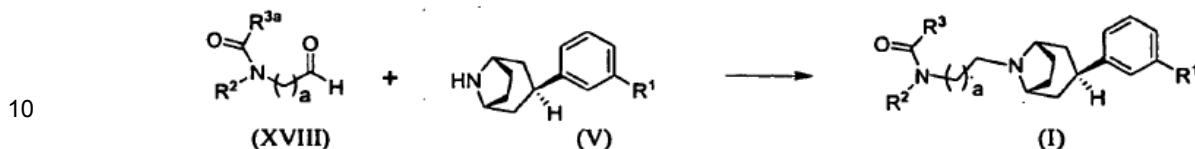
en donde, -OTf, representa sulfonato de trifluorometano (comúnmente, triflato), y P², representa un grupo amino-protector, tal como Boc o trifluoroacetilo.

Así, por ejemplo, cuando se utiliza Boc, como grupo protector, en primer lugar, el intermediario de fenol (V'), de una forma típica, se hace reaccionar con aproximadamente 1 equivalente de bicarbonato de di-tert-butilo (comúnmente, Boc₂O), para proporcionar el intermediario protegido con Boc (XV). Los reactivos, se enfrían, típicamente, a una temperatura de aproximadamente 0°C y, a continuación, se deja que éstos se calienten a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo situado entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas. Cuando se utiliza trifluoroacetilo, como grupo protector, de una forma típica, (V') se hace reaccionar con aproximadamente 2 equivalentes de anhídrido de trifluoroacetilo, para formar el intermediario protegido (XV). A continuación, se procede a poner en contacto el intermediario (XV), en un disolvente inerte, con un ligero exceso de diluyente, por ejemplo, de aproximadamente 1,1 equivalentes de sulfonilcloruro de trifluorometano, en presencia de aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de base, para proporcionar el intermediario (XVI), el cual puede aislarse mediante procedimientos convencionales. La reacción de (XVI) con cianuro de zinc, en presencia de un catalizador de metal de transición, proporciona el intermediario (XVII). Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C, bajo una atmósfera inerte, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 12 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente.

Finalmente, el intermediario de nitrilo (XVII), se hidroliza y se desprotege, para proporcionar el intermediario de carboxamida (V''). De una forma típica, en esta reacción, cuando P² es Boc, se procede a poner en contacto, el intermediario (XVII), en un disolvente ácido, como por ejemplo, ácido trifluoroacético, con una cantidad comprendida entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 equivalentes, de ácido sulfúrico concentrado. De una forma típica, la reacción, se lleva a cabo a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. el producto, se aísla, de una forma típica, en forma de base libre. Cuando se utiliza un grupo protector de trifluoroacetilo, el intermediario nitrilo, en primer lugar, se hidroliza a la carboxamida, en ácido sulfúrico concentrado, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. La extinción de la reacción de hidrólisis, mediante la adición de una base, retira el grupo protector. El producto, de una forma típica, es aislado como una sal del ácido clorhídrico.

En un procedimiento alternativo, para la preparación de los compuestos de la invención, de la fórmula (I), se procede a hacer reaccionar el intermediario (V), con un intermediario de la fórmula (XVIII)

5 Esquema F



15 bajo unas condiciones similares a las que se han descrito anteriormente, arriba, para el la reacción inicial del Esquema B2. Cuando R^{2b} es una forma protegida de R^3 , se procede a llevar a cabo una etapa de desprotección, para proporcionar el compuesto (I). El intermediario (XVIII), puede prepararse mediante la reacción de un alcohol (IX), con el reactivo $R^{3a}C(O)-L$, para añadir $-C(O)R^{3a}$, al nitrógeno de (IX), seguido de la oxidación del alcohol resultante, al aldehído (XVIII).

20 Detalles adicionales referentes a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de la invención, o intermediarios de éstos, se describen en los ejemplos que se proporcionan más abajo, a continuación.

25 Correspondientemente en concordancia, en un aspecto del procedimiento, la invención, proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una sal derivado protegido de éste, comprendiendo, el procedimiento, (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un compuesto de la fórmula $R^{3a}C(O)-L$, ó (b) hacer racionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XVIII); y opcionalmente, eliminar el grupo protector o grupos protectores, de R^{3a} , para proporcionar un compuesto de fórmula (I), ó una sal de derivado protegido de éste.

30 En un aspecto adicional, la invención, proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde, las variables R^1 , R^2 y a , toman cualquiera de los valores descritos en los aspectos de la invención, dados a conocer anteriormente, arriba. De una forma particular, la invención, proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde, R^1 , es $-C(O)NH_3$, R^2 es un alquilo C_{5-8} ramificado, y a , es 1 ó 2.

35 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la invención, de una forma típica, se administran, a un paciente, en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden administrarse, al paciente, mediante cualquier ruta o vía aceptable de administración, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las formas de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalatoria, tópica (incluyendo la vía transdérmica), ocular, y parenteral.

45 Correspondientemente en concordancia, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención, se dirige a una composición farmacéutica, la cual comprende un portador (soporte) o excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable. De una forma opcional, las composiciones, pueden contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. Cuando se discuten las composiciones, al "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia como el "agente activo". Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "compuesto de la invención", pretende incluir, adicionalmente, a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto, a menos de que se indique de otro modo.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal de ésta, farmacéuticamente aceptable. De una forma típica, tales tipos de composiciones farmacéuticas, contendrán una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 95%, en peso, del agente activo; de una forma preferible, una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 70%, en peso, del agente activo, y de una forma más preferible, una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 60%, en peso, del agente activo.

55 Puede utilizarse cualquier portador (soporte), o excipiente, del tipo convencional, en la composición farmacéutica de la presente invención. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de la forma o modo de administración que se esté utilizando para tratar a un paciente particular, o tipo particular de condición médica, o estado de la enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición apropiada, para una forma particular de administración, se encuentra

efectivamente dentro de ámbito de los conocimientos de aquéllas personas expertas en los artes especializados de la técnica farmacéutica. Adicionalmente, además, los portadores o soportes, o los excipientes utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. A título de ilustración adicional, las técnicas convencionales de formulación, se encuentran descritas en Remington: The Science y Practice de Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20° Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; celulosa, tal como la celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco, excipientes; tales como la manteca de cacao, y ceras para supositorios; aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de semilla de soja; glicoles, tales como el propilenglicol; polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol, y el polietilenglicol; ésteres, tales como el oleato de etilo, y el laurato de etilo; agar; agentes tamponizantes, tales como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, soluciones tampón fosfato, y otras sustancias no tóxicas, compatibles, empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas, se preparan, de una forma típica, procediendo a mezclar o batir a fondo e íntimamente, el agente activo, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante, uniformemente mezclada o batida, puede conformarse, a continuación, o bien cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, y por el estilo, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, de una forma típica, se envasan en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria", se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para dosificar, a un paciente, a saber, comprendiendo, cada unidad, una cantidad predeterminada de agente activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, bien ya sea sola, o en combinación con uno o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación unitaria, pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo, o envases unitarios apropiados para la administración parenteral.

En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración oral, pueden ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de materias en polvo, de gránulos (granulados); o en forma de una solución o suspensión, en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; en forma de un elixir o un jarabe; conteniendo, cada uno de ellas, una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la invención están previstas para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (a saber, como cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), éstas, comprenderán, de una forma típica, el agente activo y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o el fosfato dicálcico. Opcionalmente, o de una forma alternativa, tales tipos de formas de dosificación sólida, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y o / el ácido silícico; ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; humectantes, tales como el glicerol; agentes desintegrantes, tales como el agar - agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o el monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; agentes colorantes; y agentes tamponizantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes o hidratantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes (condimentos), agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden también encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, incluyen a: los antioxidantes solubles en agua, tales como el ácido ascórbico, el clorhidrato de cisteína, el bisulfato sódico, el metabisulfito sódico, el sulfito sódico, y por el estilo; los antioxidantes solubles en aceite, tales como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado, la lecitina, el galato de propilo, el alfa-tocoferol, y por el estilo; y los agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, el ácido etilendiamino-tetraacético, el sorbitol, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y por el estilo. Los agentes de recubrimiento, para tabletas, cápsulas, píldoras y por el estilo, incluyen a aquéllos que se utilizan para recubrimientos entéricos, tales como el ftalato-acetato de celulosa, el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los

copolímeros de ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetilcelulosa, el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y por el estilo.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables, u otras matrices de polímeros, liposomas y / o microesferas. Adicionalmente, además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden contener agentes opacificantes, y éstos pueden formularse de tal forma que, éstos, liberen el agente activo, únicamente, o de una forma preferente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas, las cuales pueden utilizarse, incluyen a las sustancias poliméricas y a las ceras. El agente activo, puede también ser en una forma micro-encapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos, arriba.

15 Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas, comprenden el agente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes agentes solubilizantes, y emulsionantes, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de etilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol, los aceites (como por ejemplo, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuate, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), el glicerol, el tetrahidrofuril-alcohol, los polietilenglicoles, y los ésteres de ácidos grados de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxi-etilensorbitol y los ésteres de sorbitán, las celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

25 Los compuestos de la presente invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo, de una forma típica, se mezcla con un vehículo apropiado para la administración parenteral, incluyendo, a título de ejemplo, a las soluciones acuosas estériles, a las soluciones salinas, a los alcoholes de bajo peso molecular, tales como el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales, la gelatina, los ésteres de ácidos grasos, tal como el oleato de etilo, y por el estilo. La formulaciones parenterales, pueden también contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes o hidratantes, emulsionantes, o agentes dispersantes. Estas formulaciones, pueden convertirse en estériles, mediante la utilización de un medio inyectable, estéril, un agente esterilizante, filtrado, irradiación, o calor.

35 De una forma alternativa, las composiciones de la presente invención, se formulan para la administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para a administración mediante inhalación, serán, típicamente, en forma de un aerosol, o en forma de una materia en polvo. Tales tipos de composiciones, se administran, de una forma general, mediante la utilización de dispositivos de suministro que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en un inhalador de dosis medida (dosificada), como una materia seca en polvo, un nebulizador, o dispositivos de suministro similares.

45 Cuando se administran mediante inhalación, utilizando un recipiente contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comprenden, típicamente, el ingrediente activo, y un propelente apropiado, tal como el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, el diclorotetrafluorometano, el dióxido de carbono, u otro gas apropiado. Adicionalmente, además, la composición farmacéutica, puede ser en forma de una cápsula o cartucho (fabricado, por ejemplo, a base de gelatina), que comprende un compuesto de la invención, y una materia en polvo apropiada para su uso en un inhalador para materias en polvo. Las bases de materias en polvo apropiadas, incluyen, a título de ejemplo, a la lactosa o al almidón.

50 Los compuestos de la invención, pueden también administrarse transdermalmente, utilizando sistemas de suministro y excipientes, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas, y por el estilo, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

60 En caso deseado, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, distintos. En esta forma de presentación, un compuesto de la presente invención, o bien se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico, para formar una composiciones que contiene ambos agentes; o cada agente se encuentra presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran, al paciente, simultáneamente o secuencialmente.

65 Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, puede combinarse con un segundo agente terapéutico, utilizando procedimientos y equipos convencionales, para formar una composición que comprende un compuesto de la fórmula

I y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, además, los agentes activos, pueden combinarse con un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto de la fórmula I, un segundo agente terapéutico, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, de una forma típica, se mezclan o se baten, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, utilizando cualesquiera rutas o vías de administración que se han descrito aquí, en este documento. De una forma alternativa, los agentes terapéuticos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración al paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se mezclan físicamente, conjuntamente, antes de la administración, pero éstos se administran simultáneamente, o en tiempos separados, como composiciones separadas. Tales tipos de composiciones, pueden envasarse separadamente, o pueden envasarse conjuntamente, como un equipo o modo de "kit". Los dos agentes terapéuticos, en el equipo a modo de "kit", pueden administrarse mediante la misma ruta de administración, o mediante diferentes rutas de administración.

Como el segundo agente terapéutico, puede utilizarse cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la presente invención. De una forma particular, pueden utilizarse agentes procinéticos, vía mecanismos distintos al atagonismo del receptor opioide μ , en combinación con los presentes compuestos. Así, por ejemplo, pueden utilizarse, como el segundo agente terapéutico, los antagonistas de receptores 5-HT₄, tales como los consistentes en tegaserod, renzapride, mosapride, prucalopride, la {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-3-il}amida del ácido el ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, y el éster metílico del ácido 4-(4-[[2-isopropil-1H-benzimidazol-4-carbonil]amino]metil)-piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico, y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Los agentes procinéticos de utilidad adicionales, y otros agentes para los trastornos gastrointestinales, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas del receptor 5-HT₃ (como, por ejemplo, el pumosestrag), los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} (como, por ejemplo, el AGI 001), los ligandos alfa-2-delta (como, por ejemplo, el PD-217014), los abridores de canales de cloruro (como, por ejemplo, la lubiprostona), los antagonistas de dopamina (como, por ejemplo, la itoprida, la metaclopramida, la domperidona), los agonistas de GABA-B (como, por ejemplo, el baclofeno, AGI 006), los agonistas de opioides kappa (como, por ejemplo, la asimadolina), los antagonistas muscarínicos de M₁ y M₂ (como, por ejemplo, la acotiamida), los agonistas de motilina (como, por ejemplo, el mitemcinal), los activadores de guanilato ciclasa (como, por ejemplo, el MD-1100) y los agonistas de ghrelin (como, por ejemplo, Tzp 101, RC 1139).

Adicionalmente, además, los compuestos de la presente invención, pueden combinarse con agentes terapéuticos opioides. Tales tipos de agentes terapéuticos opioides, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, la morfina, la petidina, la codeína, la dihidrocodina, la oxicontina, la oxiconona, la hidrocodona, el sufetanil, el fenatil, el remifenatil, la buprenorfina, la metadona, y la heroína.

En arte especializado de la técnica, se conocen numerosos ejemplos adicionales de tales tipos de agentes terapéuticos y, tales tipos de agentes terapéuticos, pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención. El agente o agentes secundarios, cuando se incluyen, éstos se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en cualquier cantidad que produzca un efecto terapéutico beneficioso, cuando éste se co-administra con un compuesto de la invención. Las dosis apropiadas para los otros agentes terapéuticos, administrados en combinación con un compuesto de la presente invención, son, de una forma típica, las correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 µg / día, hasta los aproximadamente 100 mg / día.

Correspondientemente en concordancia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, incluyen, de una forma opcional, un segundo agente terapéutico, tal y como se describe anteriormente, arriba.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplo de formulación A: Cápsulas de gelatina dura, para la administración oral

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (200 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en las cápsulas de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación B: Cápsulas de gelatina dura, para la administración oral

Se procede a mezclar, de una forma íntima, un compuesto de la invención (20 mg), con almidón (89 mg), con celulosa microcristalina (89 mg), y con estearato magnésico (2 mg) y, a continuación, se procede a hacer pasar la mezcla, a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense n° 45La composición resultante, se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: Cápsulas de gelatina, para la administración oral

5 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (10 mg), con monooleato de polioxitilensorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y, a continuación, esta mezcla, se carga en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: Tabletas para la administración oral

10 Se procede a hacer pasar un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg), y celulosa microcristalina (35 mg) a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 45, y se procede a mezclar íntimamente. A continuación, se añade una solución de polivinilpirrolidona (10%, en peso, en agua, 4 mg), mezclándose con las materias en polvo resultantes y, la mezcla, se hace pasar, a continuación, a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 14. Los gránulos de esta forma producidos, se secan a una temperatura de 50 – 60°C, y se hacen pasar a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 18. A continuación, se procede a añadir y mezclar, a los gránulos, almidón carboximetilsódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), los cuales se han hecho pasar, previamente, a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 60. Después de haber procedido al mezclado, la mezcla, se comprime, en una máquina de fabricación de tabletas, para proporcionar una tableta que pesa 100 mg.

Ejemplo de formulación E: Tabletas para la administración oral

20 Se procede a mezclar íntimamente un compuesto de la invención (25 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla, se comprime, a continuación, para formar tabletas (440 mg) de composición por tableta).

25 Ejemplo de formulación F: Tabletas provistas de entalladura individual, para la administración oral

30 Se procede a mezclar íntimamente un compuesto de la invención (15 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscamellosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg). A continuación, la mezcla, se seca y, a continuación, la mezcla, se comprime, para formar una tableta de entalladura individual, (215 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación G: Suspensión para la administración oral

35 Se procede a añadir los siguientes ingredientes, para formar una suspensión, para la administración oral, que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
40 Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
45 Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum® K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
50 Agua destilada	q.s. hasta 100

Ejemplo de formulación H: Composición de materia en polvo, seca

55 Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la presente invención (1 mg), con lactosa (25 mg) y, a continuación, la mezcla, se carga en un cartucho de inhalación, de gelatina.

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

60 Se procede a mezclar un compuesto de la invención (0,1 g) con una solución tampón 0,1 M de citrato sódico (15 ml). El valor pH de la solución resultante, se ajusta a un valor pH 6, utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, ó hidróxido sódico acuoso 1 N, ó hidróxido sódico 1 N. Se procede, a continuación, a añadir una solución salina normal, estéril, en tampón citrato, para proporcionar un volumen total de 20 ml.

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

5 Utilidad

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la presente invención, son antagonistas del receptor opioide μ , y así, por lo tanto, se espera que éstos sean de utilidad para el tratamiento de condiciones médicas, mediatizadas mediante la actividad del receptor opioide μ , a saber, las condiciones médicas que se mejoran, mediante el tratamiento con un antagonista del receptor opioide μ . De una forma particular, se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad para tratar los efectos adversos asociados con el uso de analgésicos de opioides, es decir, los síntomas tales como el estreñimiento o constipación, el vaciado gástrico disminuido, el dolor abdominal, la hinchazón, las náuseas y el reflujo gastrointestinal, denominados, de una forma colectiva, como disfunción del intestino inducida por opioides. Se espera, asimismo, el hecho de que, los antagonistas del receptor opioide μ de la presente invención, sean de utilidad para tratar el íleo post-operatorio, un trastorno de la motilidad del tracto gastrointestinal, el cual acontece después de una cirugía abdominal o de otro tipo. Adicionalmente, además, se ha sugerido el hecho de que, los compuestos antagonistas del receptor opioide μ , pueden utilizarse para anular las náuseas inducidas por opioides, y el vómito. Adicionalmente, además, estos antagonistas del receptor opioide μ , al exhibir cierta penetración central, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la dependencia o la adición a los fármacos o drogas narcóticos, al alcohol, o al juego, o en la prevención o el tratamiento y / o mejora de la obesidad.

Puesto que, los compuestos de la invención, incrementan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos de animales, se espera que, dichos compuestos, sean de utilidad en mamíferos, incluyendo a los humanos. Tales tipos de trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal (GI), incluyen, a título de ilustración, a la constipación o estreñimiento crónico, al síndrome del intestino irritable con constipación predominante (C-IBS), las gastroparesias diabética o idiopática, y la dispepsia funcional.

En un aspecto, por lo tanto, la invención, encuentra utilidad en un procedimiento para incrementar la motilidad del tracto intestinal, en un mamífero, comprendiendo, dicho procedimiento, la administración, al mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención.

Cuando se utiliza para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal (GI), u otras condiciones mediatizadas mediante receptores de opioide μ , los compuestos de la invención, de una forma típica, se administrarán oralmente, en una dosis individual, o en múltiples dosis a día, si bien pueden utilizarse otras formas de administración. Así, por ejemplo, de una forma particular, cuando se utilizan para tratar un íleo postoperatorio, los compuestos de la invención, pueden administrarse parenteralmente. Las cantidad de agente activo administrado por dosis, o la cantidad total administrada por día, se determinará, de una forma típica, por parte de un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a tratar, la elección de la ruta o vía de administración, el compuesto efectivo administrado y su actividad relativa, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y por el estilo.

Las dosis apropiadas para tratar trastornos o desórdenes de la motilidad reducida del tracto gastrointestinal (GI), u otros trastornos mediatizados mediante los receptores opioides μ , corresponderán a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,0007 mg/kg/día, hasta aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,0007 mg/kg/día, hasta aproximadamente 1,4 mg/kg/día de agente activo. Para un humano de un peso medio de 70 kg, esta cantidad, sería la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 mg por día, hasta aproximadamente 20 mg por día de agente activo.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención, se utilizan para tratar una disfunción del intestino inducida por opioides. Cuando se utilizan para tratar una disfunción del intestino inducida por opioides, los compuestos de la invención, de una forma típica, se administrarán oralmente, en una dosis diaria individual, o en múltiples dosis por día. De una forma preferible, la dosis para tratar una disfunción del intestino inducida por opioides, será la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 mg por día, hasta aproximadamente 100 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención, se utilizan para tratar un íleo postoperatorio. Cuando se utiliza para tratar un íleo postoperatorio, los compuestos de la invención, de una forma típica, se administrarán oralmente o intravenosamente, en una dosis diaria individual, o en múltiples dosis por día. De una forma preferible, la dosis para tratar un íleo postoperatorio, será la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 mg por día, hasta aproximadamente 100 mg por día.

La invención, encuentra también utilidad, en un procedimiento para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor opioide μ , comprendiendo, dicho procedimiento, la administración,

al mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

5 Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la invención, son antagonistas del receptor opioide mu. Así, por lo tanto, la invención, proporciona adicionalmente un procedimiento para la antagonización de receptor opioide mu, en un mamífero, comprendiendo, el procedimiento, la administración de un compuesto de la invención, al mamífero.

10 Los antagonistas del receptor opioide mu de la presente invención, se administran, opcionalmente, en combinación con otro u otros agentes terapéuticos, de una forma particular, en combinación con agentes procinéticos, vía mecanismos no opioide mu. Correspondientemente en concordancia, en otro aspecto, los procedimientos y las composiciones de la presente invención, comprenden, adicionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

15 Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar o para estudiar sistemas biológicos o muestras biológicas que tengan receptores opioides mu, o para describir nuevos compuestos que tengan actividad de receptor opioide mu. Cualquier sistema biológico o muestra biológica apropiada, que tenga receptores opioides mu, puede emplearse en tales tipos de estudios, los cuales pueden conducirse in vitro o in vivo. Los sistemas biológicos o muestras biológicas representativos, apropiados para dichos tipos de estudios, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como los ratones, las ratas, los conejillos de indias, los conejos, los perros, los cerdos, los humanos, etc.) y por el estilo. Los efectos de poner en contacto un sistema biológico o muestra biológica, que comprende un receptor opioide mu, con un compuesto de la presente invención, se determinan mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tal como el ensayo de unión de radioligandos, y ensayos funcionales descritos aquí, en este documento, u otros ensayos funcionales que son conocidos en el arte especializado de la técnica. Tales tipos de ensayos funcionales, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a cambios mediatizados mediante ligandos, en monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), cambios mediatizados mediante ligandos en la actividad de la enzima adenilil ciclasa, cambios mediatizados mediante ligandos, en la incorporación de análogos de trifosfato de guanina (GTP), tal como la [35S]GTPγS (guanosin 5'-O-(γ-tio)trifosfato) ó GTP-Eu, en membranas aisladas, vía intercambio catalizado del receptor, de los análogos de GTP, por los análogos de GDP, y cambios mediatizados mediante ligandos, en los iones de calcio intracelular. Una concentración apropiada de un compuesto de la invención, para tales estudios es, de una forma apropiada, la correspondiente a un valor molar que van desde aproximadamente 1 nanomolar hasta aproximadamente 500 nanomolar.

35 Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad del receptor mu, los datos de enlace o unión o funcionales, para un compuesto de ensayo o para un grupo de compuestos de ensayo, se compara con los datos de enlace o unión, o datos funcionales, del receptor opioide mu, para un compuesto de la presente invención, para identificar los compuestos de ensayo que tienen una actividad de unión o funcional mayor, si es que la tienen. Este aspecto de la invención, incluye, como formas separadas de presentación, a ambos, los datos de generación o de comparación (utilizando los ensayos apropiados⁹ y los análisis de los datos del test de ensayo, para identificar los compuestos de interés.

45 Entre otras propiedades, los compuestos de la presente invención, según se ha encontrado, exhiben una unión potencial a los receptores opioides mu, y un reducido antagonismo, o ningún antagonismo, en los ensayos funcionales del receptor mu. Así, por lo tanto, los compuestos de la presente invención, son potentes antagonistas del receptor opioide mu. Adicionalmente, además, los compuestos de la presente invención, han demostrado una actividad periférica predominante, si se comparan con la actividad del sistema nervioso central, en modelos de animales. Así, por lo tanto, puede esperarse que, estos compuestos, anulen las reducciones inducidas por opioides en la motilidad del tracto gastrointestinal (GI), sin interferir con los efectos centrales beneficiosos de la analgesia. Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la presente invención, puede demostrarse mediante la utilización de varios ensayos in vitro e in vivo, los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los ensayos representativos, se describen, en mayor detalle, en los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación.

EJEMPLOS

60 Los ejemplos sintéticos y biológicos que se facilitan a continuación, se proporcionan con objeto de ilustrar la invención, y no pretenden, en modo alguno, limitar el ámbito o alcance. En los ejemplos que proporcionan abajo, a continuación, las abreviaciones facilitadas, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo. Las abreviaciones que no se definen abajo, a continuación, tienen sus significados aceptados de una forma general.

65 Boc = tert.-butoxicarbonilo

(Boc)₂O = bicarbonato de di-tert.-butilo

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan-trietilendiamina

DCM = diclorometano

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

5 DMA = dimetilacetamida

MAP = dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

10 EtOH = etanol

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

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano

15 MTBE = tert.-butilmetiléter

PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

20 Los reactivos (incluyendo a las aminas secundarias) y los disolventes, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (tales como las firmas Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y éstos se utilizaron, sin ninguna purificación adicional. Las reacciones, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos de que se encuentre indicado de otra forma. El progreso de las reacciones, se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida, analítica, de alto rendimiento (HPLC analítica), y espectrografía de masas, cuyos detalles, se facilitan abajo, a continuación, y separadamente, en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de reacción, se procesaron de la forma que se describe de una forma específica en cada reacción; de una forma usual, éstas se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación, tales como la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y la precipitación. Adicionalmente, además, las mezclas de reacción, se purificaron de una forma rutinaria, mediante HPLC de preparación: mediante un protocolo general según se describe abajo, a continuación. La caracterización de los productos de reacción, se llevó a cabo, de una forma rutinaria, mediante espectrometría de ¹H-NMR. Para las mediciones de NMR, se procedió a disolver las muestras, en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃, ó DMSO-d₆), y los espectros de ¹H-NMR, se obtuvieron con un instrumento del tipo "Varian Gemini 2000 instrument" (300 MHz), bajo unas condiciones estándar de observación. La identificación, mediante espectrometría de masas, de los compuestos, se condujo, de una forma típica, utilizando un procedimiento de ionización mediante electroproyección (ESMS), con un instrumento del tipo "Applied Biosystems (Foster City, CA)", modelo "API 150 E", o un instrumento del tipo "Agilent (Palo Alto, CA)" modelo "1200 LC/MSD"

Preparación 1: Síntesis del 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

40 a. Preparación del 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

A un matraz de tres bocas, de 2 litros de capacidad útil, provisto de un agitador suspendido, y limpiado con un chorro de nitrógeno, se le añadió cloruro ceroso en polvo (88,2 g, 0,35 mol). El sólido se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (500 ml) y se enfrió a una temperatura de 0 °C. A la suspensión, se le añadió bromuro de metoxifenilmagnesio 1 N en THF (360 mL, 0,36 mol) mediante procedimiento de goteo, mientras la temperatura, se mantuvo a un valor por debajo de 10 °C. La solución resultante, se agitó a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Se procedió, a continuación, a añadir solución de 8-bencil-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-ona (54,5 g, 0,25 mol) en tetrahidrofurano (50 ml), mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantenía la temperatura interna, a un valor por debajo de los 5 °C. La solución resultante, se agitó a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La reacción se extinguió, con ácido acético, acuoso, al 10% (400 ml) y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos a la temperatura ambiente. Se procedió, a continuación, a añadir una solución saturada de cloruro de sodio (400 ml) y, la suspensión resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, con objeto de permitir la cristalización completa del producto, como una sal de acetato. Los cristales, se filtraron y se lavaron con agua fría, (200 ml), seguido de acetato de isopropilo (200 ml) y se secaron, bajo la acción del vacío, para proporcionar el intermediario del epígrafe, como una materia en polvo cristalina, de color blanco. (91,1 g, 93% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅NO₂ 324,20; encontrado, 324,5.

60 b. Preparación del 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

Se procedió a añadir, a un matraz de 1 litro de capacidad, equipado con un agitador magnético, 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol como la sal de acetato (80,4 g, 0,209 mol), seguido de ácido clorhídrico acuoso 6M (300 ml). La reacción, se calentó, a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La agitación, se paró, y la reacción, se diluyó con diclorometano (200 ml). La mezcla, se transfirió a un embudo de separación y las capas se mezclaron, y a continuación, se dejó que éstas sedimentaran. La capa

orgánica, se retiró y se guardó. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con solución acuosa, saturada, de cloruro sódico (400 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro (30 g). El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, para proporcionar la sal de clorhidrato del intermediario del epígrafe, como un aceite pegajoso, de color amarillo (65,4 g, 91 % de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO 306,19; encontrado: 306,3.

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

A un matraz de fondo redondeado, de 1 litro de capacidad, que contenía el producto de la etapa previa, (65,4 g, 0,191 mol), se le añadió etanol (300 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, hasta que, in intermediario, se hubo disuelto completamente. A la solución, se le añadió hidróxido de paladio (6,7 g, ~10%, en peso), como un sólido, en porciones, con cuidado. El recipiente de reacción, se purgó con nitrógeno seco, y se introdujo hidrógeno, cuidadosamente, vía un globo y una aguja. El hidrógeno, se hizo burbujear, a través de la solución, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, y la solución, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de hidrógeno. Cuando la reacción se hubo completado, mediante HPLC, se procedió a eliminar el hidrógeno, de la mezcla de reacción y, el recipiente, se purgó con nitrógeno seco durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. La reacción, se filtró, a continuación, a través de Celite (5 g), y la torta de Celite, se lavó con etanol (100 ml). La solución combinada de etanol, se evaporó, bajo la acción del vacío, y el residuo resultante, se disolvió en diclorometano. (400 ml). La capa orgánica, se lavó con hidróxido sódico 3N (300 ml). Las capas, se separaron, y la capa acuosa, se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso (300 ml) y se secó sobre carbonato potásico (30 g). El agente de secado, se eliminó, vía filtración y, el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío para proporcionar el intermediario del epígrafe, como un aceite de color amarillo (27,6 g, 66% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉NO 218,16; encontrado: 218,3.

d. Síntesis del 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.]oct-3-il)-fenol

A un matraz de fondo redondeado, de 1 l de capacidad, equipado con una barra de agitación magnética, y una embudo adicional, se le añadió el producto de la etapa previa (27,6 g, 0,127 mol) y diclorometano (300 ml). La reacción, se enfrió en un baño de hielo / acetona, a una temperatura de -78 °C. A la reacción enfriada, se le añadió tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano, 152 ml, 0,152 mol). Se permitió que, la reacción, se calentara, lentamente, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 20 horas. La reacción, se emplazó en un baño de hielo, y se procedió a añadir metanol (100 ml), cuidadosamente, con objeto de extinguir la reacción. El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, para proporcionar un sólido crujiente, de color beige. El sólido, se volvió a disolver en metanol (100 ml). El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, para proporcionar un sólido crujiente, de color amarillo, el cual se secó, a continuación, bajo la acción del vacío, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a suspender el sólido secado, en etanol (110 ml) y la solución, se calentó, en un baño de aceite, a una temperatura de 80 °C. Se procedió a añadir, a la solución caliente, una cantidad suficiente de metanol, como para disolver la totalidad del material sólido (72 ml). La solución, se enfrió, lentamente, a la temperatura ambiente, y se dejó que se formaran cristales de color blanco, de la sal de bromhidrato del intermediario del epígrafe. La solución, se enfrió, a continuación, adicionalmente, a una temperatura de -20 °C en el congelador, durante un transcurso de tiempo de una hora. La cristalización, se calentó a la temperatura ambiente, y los cristales, se recolectaron, vía filtración. Los cristales de color blanco, se lavaron con etanol frío (35 ml) y se secaron, bajo la acción de vacío de cámara, para proporcionar la sal de bromhidrato del intermediario del epígrafe, como una materia en polvo, de color blanco (19,5 g, 54% de rendimiento productivo). El licor madre, se evaporó, para proporcionar un sólido crujiente, de color beige. El sólido se redisolvió en etanol (30 ml) y se calentó, a una temperatura de 80 °C. Se formó una solución de color marrón claro. La solución, se enfrió a la temperatura ambiente, y a continuación, a una temperatura de -20 °C, durante un transcurso de tiempo de una hora. Se procedió, a continuación, a recolectar los cristales, vía filtración, éstos se lavaron con etanol frío (10 ml), y se secaron, bajo la acción del vacío, para proporcionar una segunda cosecha de cristales (5,5 g, 15% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO 204,14; encontrado, 204,4.

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

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

A un matraz de reacción, de 500 ml de capacidad, que contenía sal de bromhidrato del 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (24,8 g, 0,087 mol) se le añadió diclorometano (200 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La suspensión, se enfrió, a una temperatura de 0 °C. A continuación, se procedió a añadir, a la suspensión fría, N,N-diisopropiletilamina (22,75 ml, 0,13 mol) y bicarbonato de di-tert.-butilo (19,03 g, 0,087 mol) en una porción, como un sólido. La reacción, se dejó calentar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Cuando la reacción se hubo completado, mediante HPLC, la mezcla de reacción (ahora, una solución de color marrón claro) se transfirió a un embudo de separación, y se diluyó con acetato de isopropilo (200 ml). La mezcla orgánica, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml). La capa orgánica, se eliminó, y la capa acuosa, se extrajo con acetato de isopropilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas, se

lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico (300 ml), las capas, se separaron, y la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, para proporcionar el intermediario del epígrafe, como un sólido de color blanco (27,1 g, >100% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅NO₃: -304,19; encontrado: 304,3, 248,3 (tert.-butilo del progenitor).

b. Preparación del éster tert.-butílico del ácido 3-endo-(3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A un matraz de reacción 500 ml de capacidad útil, equipado con una barra de agitación magnética, y purgado con nitrógeno seco, se le añadió el producto de la etapa previa (27,1 g, 0,089 m) y diclorometano (250 ml). La solución, se enfrió, a una temperatura de 0°C, en un baño de hielo. A la solución enfriada, se le añadió trietilamina (12,4 ml, 0,097 mol) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (9,43 ml, 0,097 mol) mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantenía la temperatura ambiente, a un nivel por debajo de los 10°C. A esta reacción, se le añadió 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,544 g, 4,46 mmol), en una porción. La reacción, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución final, se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico, acuoso, saturado (200 ml) y cloruro sódico, acuoso, saturado (200 ml). La capa orgánica, se separó, y se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g). El agente de secado, se eliminó, vía filtración, y el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío para proporcionar el intermediario del epígrafe, como un aceite claro (38,4 g, 98% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄F₃NO₅S: 436,14; encontrado: 436,2, 380,3 (tert.-butilo progenitor).

c. Preparación del éster tert.-butílico del ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A un matraz de reacción de fondo redondeado, de 1 l de capacidad útil, equipado con una barra de agitación magnética, y purgado con nitrógeno seco, se le añadió el producto de la etapa previa (38,4 g, 88,3 mmol) y dimetilformamida (320 ml). La solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, para disolver la totalidad del material de partida y, a continuación, se desgasificó, mediante la acción del vacío. Se procedió a introducir, otra vez, una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada, se le añadió cianuro de zinc (15,5 g, 132 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (5,1 g, 4,41 mmol, conjuntamente, como sólidos, en una porción. La reacción, se desgasificó otra vez, bajo la acción del vacío, y se introdujo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después, la mezcla reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de isopropilo (500 ml). La solución turbia resultante, se filtró a través de Celite (10 g). La solución orgánica resultante, se lavó con bicarbonato sódico, acuoso, saturado (400 ml) y cloruro sódico acuoso, saturado, (400 ml). La capa orgánica, se separó, y se secó sobre sulfato sódico anhidro (30 g). El agente de secado, se eliminó vía filtración, y el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío, para proporcionar el intermediario crudo del epígrafe, como cristales cerosos de color marrón (29,9 g, >100% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: 313,19; encontrado: 313,3, 257,3 (tert.-butilo progenitor).

d. Síntesis de la 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A un matraz de reacción de fondo redondeado, de 15 ml de capacidad útil, equipado con una barra de agitación magnética, y purgado con nitrógeno seco, y condensador de reflujo, se le añadió éter tert.-butílico del ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (500 mg, 1,60 mmol), como un sólido, seguido de ácido trifluoroacético (4 ml). A la solución, se le añadió ácido sulfúrico concentrado (440 ml, 5,0 equivalentes). La reacción se calentó, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas. La reacción se vertió en una solución de cloruro sódico, acuoso, saturado (70 ml), y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa, se lavó con acetato de isopropilo (50 ml), para eliminar el óxido de trifenilfosfina residual, para eliminar el óxido de trifenilfosfina, procedente de la etapa anterior. A la capa acuosa, se le añadió hidróxido sódico acuoso 3N (15 ml) para ajustar el pH a un valor de 14. La capa acuosa, se extrajo con tetrahidrofurano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro (3 g). El agente de secado, se eliminó, vía filtración, y el disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío. para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una espuma crujiente, parcialmente cristalina (300 mg, 79% de rendimiento productivo). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O: 231,15; encontrado: 231,2.

Preparación 3: Síntesis del éster bencílico del ácido (2-oxoetil)-carbámico

A una solución agitada de éster bencílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (1,0 g, 5,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,78 ml, 10,2 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió una solución de un complejo de trióxido de azufre – piridina (1,63 g, 10,2 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) a una temperatura de -20°C. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la reacción, se calentó a la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con 1,0 N HCl (50 ml) y salmuera. Los orgánicos, se separaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, y concentraron. El material crudo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (con un gradiente del 0% al 80%) para proporcionar el producto del epígrafe (810

mg, 82%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 9,5 (s, 1H) 7,4-7,2 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,9-3,3 (br, 1H).

Preparación 4: Síntesis de la 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

a. Preparación del éster bencílico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-carbámico

Se procedió a sonificar (someter a ultrasonidos), una suspensión de éster bencílico del ácido 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (1,3 g, 5,7 mmol) y (2-oxoetil)-carbámico (0,99 g, 6,2 mmol) en diclorometano (20 ml), durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A la suspensión agitada, se le añadió triacetoxiborohidrato sódico (1,3 g, 6,1 mmol). Después proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, la mezcla de reacción, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó, con NaOH 1,0 N(50 ml) y agua (50 ml). Los orgánicos, se separaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo, se purificó, mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano (con un gradiente del 0% al 30%) para proporcionar el intermediario del epígrafe, (1,4 g, 57%). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 408,22; encontrado: 408,5

b. Síntesis de la 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

Se procedió a añadir una solución del producto de la etapa previa (1,4 g, 3,4 mmol) en metanol (20 ml), a hidróxido de paladio sobre carbono (50%, en peso, de agua, 20% de Pd en base seca, 140 mg). La mezcla de reacción, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante el transcurso de toda la noche. La solución, se filtró, a través de Celite, y se concentró, para proporcionar un aceite(1,0 g), el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, 274,19; encontrado: 274,5.

Preparación 5: Síntesis de la 3-endo-[8-(3-aminopropil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

El compuesto del epígrafe, se preparó en concordancia con el procedimiento de la Preparación 4, utilizando el intermediario consistente en el éster bencílico del ácido (3-oxopropil)-carbámico. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, 288,21; encontrado: 288,3.

Preparación 6: Síntesis de la 3-endo-[8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

A una solución de 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (100 mg, 0,37 mmol) y 2-etilbutiraldehído (37 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió triacetoxiborohidrato sódico (140 mg, 0,66 mmol). Después de un transcurso de tiempo de agitación de 2 horas, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaOH 0,5 N (30 ml). Los orgánicos, se separaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, y concentraron, para proporcionar un sólido crudo, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$, 358,28; encontrado: 358,3.

Preparación 7

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 6, utilizando o bien ya sea 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida o bien ya sea 3-endo-[8-(3-aminopropil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida, y el aldehído apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

3-endo-[8-[3-(2-etilbutilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$, 372,29; encontrado: 372,3.

3-endo-[8-[3-(2,2-dimetilpropilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$, 358,29; encontrado: 358,5.

3-endo-[8-[2-(2,2-dimetilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$, 344,26; encontrado: 344,2.

3-endo-[8-[2-(2,2-dimetilpent-4-enilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$, 370,28; encontrado: 370,1

3-endo-[8-[3-(2,2-dimetilpent-4-enilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$, 384,29; encontrado: 384,41

3-endo-[8-[2-(2-propilpentilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$, 400,32; encontrado: 400,4

3-endo-[8-[3-(2-metilbutilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$, 358,28; encontrado: 358,0.

Preparación 8: Síntesis de la 3-endo-[8-[2-(2,2-dimetilpentilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

Se procedió a añadir una solución de 3-endo-[8-[2-(2,2-dimetilpent-4-enilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (0,180 g) en metanol (5 ml) a hidróxido de paladio sobre carbono (50%, en peso, de agua, 20% de Pd en

base seca, 20 mg). La mezcla de reacción se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 3 días. La solución, se filtró, a través de Celite y se concentró. El material crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de bis TFA, del compuesto del epígrafe (115 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{37}N_3O$, 372,29; encontrado: 372,3.

5

Preparación 9: Síntesis de la 3-endo-[8-[2-(3-metilbutilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

Se procedió a calentar una solución de 1-bromo-3-metilbutano (70 ml, 0,58 mmol) y 3-endo-[8-(3-aminopropil)-8-azabicyclo[3,2,1]

10 oct-3-il]-benzamida (150 mg, 0,55 mmol) in dimetilsulfóxido (2 ml), a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La mezcla de reacción, se lavó con NaOH 1,0 N (15 ml). Los orgánicos, se separaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda resultante, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe. La base libre, se extrajo con acetato de etilo y NaOH 1,0 N, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (69 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{33}N_3O$, 344,26; encontrado: 344,2.

15

Preparación 10: Síntesis de la 3-endo-[8-[4-(2-etilbutilamino)butil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

20 a. Preparación del 4-(2-etil-butilamino)-butan-1-ol

Se procedió a calentar una mixture de 3-bromometil-pentano (3,0 g, 20 mmol) y 4-amino-1-butanol (5,06 ml, 55 mmol) en etanol (20 ml) se calentó, a una temperatura de 75 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se concentró, y el residuo resultante, se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica, se distribuyó con agua (50 ml) y la capa acuosa, se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite (2,8 g). 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 3,37 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,37 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 1,43-1,41 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 5H), 0,81 (t, J= 7,2 Hz, 6H).

25

30 b. Preparación del éster tert.-butílico del ácido (2-etilbutil)-(4-hidroxibutil)-carbámico

A la solución del producto de la etapa previa in diclorometano (20 ml), a una temperatura de 0 °C se le añadió una solución de dicarbonato de tert.-butilo (3,17 g, 14,5 mmol) vía una jeringa, mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 5 minutos. La mezcla resultante, se calentó lentamente, a la temperatura ambiente, y ésta se agitó, durante el transcurso de toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción cruda, se diluyó con diclorometano (25 ml) y ésta se lavó, sucesivamente, con HCl acuoso 1N (2 x 50 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica, se secó con sulfato magnésico, se filtró, y concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,68 g). 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 3,38 (q, J=6,8, 6,0, 5,2 Hz, 2H), 3,09 (t, J=6,8, 7,6 Hz, 2H), 3,02 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,26-1,19 (m, 5H), 0,83 (t, J=7,2 Hz, 6H).

35

40

c. Preparación de éster tert.-butílico del ácido (2-etilbutil)-(4-oxobutil)-carbámico

A una solución del producto de la etapa previa en diclorometano (35 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió secuencialmente, dimetilsulfóxido (1,57 g, 20,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (4,32 g, 33,6 mmol) y un complejo de azufre y trióxido de piridinio (5,36 g, 33,6 mmol). Después de un régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (20 ml) y ésta, se lavó, sucesivamente, con HCl acuoso 1N (50 ml), $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica, se secó con sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (0-10% metanol en diclorometano), para proporcionar el intermediario del epígrafe, (1,78 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{29}NO_3$, 272,21; encontrado, 272,2. 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 3,10 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 2,40 (t, J= 6,8, 7,2 Hz, 2H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,26-1,18 (m, 5H), 0,83 (t, J=7,6, 7,2 Hz, 6H).

45

50

55 d. Preparación del éster tert.-butílico del ácido {4-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]butil)-(2-etilbutil)-carbámico

A una suspensión de la monosal del HCl de la 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (300 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (5 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió éster tert.-butílico del ácido (2-etilbutil)-(4-oxobutil)-carbámico (366 mg, 1,35 mmol), seguido de triacetoxiborohidrato sódico (286 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante, se calentó a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional (600 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{47}N_3O_3$, 486,36; encontrado, 486,4.

60

65

e. Síntesis de la 3-endo-[8-[4-(2-etilbutilamino)butil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

El residuo aceitoso procedente de la etapa anterior se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con TFA (4 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a concentrar la mezcla y, éstas, se concentró y se evaporó acetato de etilo (3x10 ml). El residuo, se disolvió en EtOAc (20 ml) y se basificó hasta un pH=8,0, con bicarbonato sódico saturado. Las capas, se separaron y, la capa acuosa, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un aceite claro (219 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₉N₃O, 386,31; encontrado, 386,4.

Preparación 11: Síntesis de la 3-endo-[8-[5-(2-etilbutilamino)pentil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 10, y mediante la utilización del 5-aminopentan-1-ol, en lugar del 4-amino-1-butanol, en la etapa a, se prepararon los siguientes intermediarios y compuesto del epígrafe:

5-(2-etilbutilamino)-pentan-1-ol ¹H NMR (d₆-DMSO, 400. MHz) δ (ppm): 4,32 (br s, 1H), 3,37 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,45 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,36 (d, J=5,2 Hz, 2H), 1,41-1,25 (m, 11H), 0,81 (t, J=7,2 Hz, 6H).

Éster tert.-butílico del ácido (2-etilbutil)-(5-hidroxipentil)-carbámico (4,48 g). ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 3,36 (t, J=6,0, 5,6 Hz, 2H), 3,07 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,26-1,20 (m, 6H), 0,83 (t, J=7,6, 7,2 Hz, 6H).

Éster tert.-butílico del ácido (2-etilbutil)-(5-oxopentil)-carbámico (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₃₁NO₃, 286,23; encontrado, 286,2. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 3,09 (br s, 2H), 3,02 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J= 1,2, 5,2 Hz, 2H), 1,49-1,45 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,20 (m, 5H), 0,83 (t, J= 7,6 Hz, 6H).

Éster tert.-butílico del ácido {5-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-pentil}-(2-etilbutil)-carbámico(m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₉N₃O₃, 500,38; encontrado, 500,5.

3-endo-[8-[5-(2-etilbutilamino)pentil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₄₁N₃O, 400,32; encontrado, 400,6.

Preparación 12

Mediante la utilización de un procedimiento similar al de la Preparación 10, y mediante la utilización de los apropiados alcohol y haluro de alquilo, en la etapa a, se prepararon los siguientes compuestos:

3-endo-[8-[6-(2-etilbutilamino)hexil]-8azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃N₃O, 414,34; encontrado, 414,4.

3-endo-[8-(2-hexilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₅N₃O 358,53; encontrado: 358,2.

Preparación 13: Síntesis de la 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

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

A una solución de bromohidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (54,4 g, 0,19 mol), tolueno (210 ml), y trietilamina (40 ml, 0,29 mol), se le añadió anhídrido trifluoroacético (54 ml, 0,38 mol), en un transcurso de tiempo de 20 minutos. La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 40°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. a continuación, se añadieron acetato de etilo (370 ml) y salmuera en agua (1:1, 265 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, las fases se separaron. A la capa orgánica, se le añadió bicarbonato sódico saturado (300 ml) y, la mezcla, se agitó vigorosamente, durante el transcurso de toda la noche. Las fases se separaron, y la capa orgánica, se lavó con salmuera en agua (1:1, 265 ml), se secó sobre sulfato sódico, y la mayor parte del disolvente, se eliminó mediante evaporación rotativa. Se procedió, a continuación, a añadir tolueno (100 ml), y el disolvente, se eliminó mediante evaporación rotativa, para proporcionar el intermediario del epígrafe.

b. Preparación del éster 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se procedió a añadir, a un matraz de 500 ml de capacidad útil, la solución de acetato de etilo (220 ml) del intermediario de la etapa previa (32,8 g, 0,11 mol) y trietilamina (23 ml, 0,17 mol). La solución, se enfrió a una temperatura de 5 °C, y a ésta se le añadió cloruro de trifluorometansulfonilo (14 ml, 0,13 mol), mediante procedimiento de goteo. Se dejó que la mezcla se calentara, a una temperatura de 25°C, y ésta se agitó, a dicha temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, se procedió a añadir bicarbonato

sódico saturado (200 ml), las capas se separaron, se añadió salmuera (150 ml) a la capa orgánica, las capas se separaron otra vez y, el disolvente, se eliminó, de la capa orgánica, para proporcionar el intermediario crudo del epígrafe.

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

10 A un matraz de 100 ml de capacidad útil, se le añadió éster 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (25,3 g, 58,7 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,81 g, 0,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,01 g, 1,8 mmol), y cianuro de zinc (4,2 g, 35,8 mmol). El matraz, se purgó tres veces con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y a continuación, éste se emplazó bajo un vacío suministrado mediante manguera, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A continuación, se procedió a añadir, al matraz, DMF (150 ml) y agua destilada (2,5 ml). Después, la solución, se purgó con nitrógeno, bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, ésta se calentó, a una temperatura de 120 °C y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 120 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Cuando la reacción se hubo completado, se procedió a añadir 20 g del producto procedente del lote anterior, preparado mediante el mismo procedimiento, y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos.

20 La mayor parte del disolvente, se eliminó, mediante destilación y, la solución, se enfrió a una temperatura de 22 °C. A la solución, se le añadió acetato de etilo (445 ml) y la solución resultante, se filtró, a través de Celite. A continuación, se procedió a añadir bicarbonato sódico (450 ml) y, la solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Las capas, se separaron, y la capa orgánica, se lavó con salmuera diluida (2 x 95 ml), y ésta se filtró, a través de sulfato sódico. El volumen, se redujo a un valor de aproximadamente 50 ml, mediante la eliminación del acetato de etilo. A continuación, se procedió a añadir alcohol isopropílico (150 ml) y la solución, se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Los sólidos, se aislaron mediante filtración, y se lavaron con alcohol isopropílico (2 x 25 ml), para proporcionar el intermediario del epígrafe, (33,5 g, 100 % puro, mediante HPLC,) como un sólido claro, de aspecto blanquecino. Del filtrado, se aisló cosecha de producto (6,3 g, > 98 % puro, mediante HPLC,)

30 d. Síntesis de la 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

35 Se procedió a calentar una solución de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzonitrilo (10 g, 32 mmol) en ácido sulfúrico (96 %, 12 ml), a una temperatura de 50 °C, mediante agitación, y se mantuvo a esta temperatura, en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 22 °C, y ésta se añadió, lentamente, a un matraz de 500 ml de capacidad útil, que contenía NaOH 5N (90 ml) y metanol (100 ml), el cual se enfrió a una temperatura de 10 °C. Los precipitados de sal, se filtraron y, el filtrado, se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. Después, al residuo, se le añadió MeTHF (150 ml) y, la mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Las capas se separaron, y a la capa acuosa, se le añadió MeTHF (100 ml). Las capas se separaron y se procedió a añadir salmuera (150 ml) a las capas orgánicas combinadas. Las capas, se separaron y, la capa orgánica, se secó sobre carbonato potásico y se filtró, y el disolvente, se eliminó. Se procedió, a continuación, a añadir una mezcla de EtOH (25 ml) y HCl concentrado (2,6 ml), al residuo, mediante régimen de agitación y, a continuación, se añadió MTBE (25 ml) y, la solución, se agitó, a una temperatura de 22 °C. Los sólidos precipitados, se filtraron y se secaron al con aire, para proporcionar las sal de HCl del compuesto del epígrafe, (8 g, 97 % de pureza, mediante HPLC,) como un sólido de color blanco.

50 Ejemplo 1: Síntesis de la 3-endo-(8-[3-[(2-etilbutil)-(2-hidroxiacetil)-amino]propil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

55 A una solución de 3-endo-[8-[3-(2-etilbutilamino)propil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (400 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,127 ml, 1,18 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, la mezcla de mixture se concentró, y el aceite crudo resultante, se agitó en metanol (10 ml) y NaOH 6,0 N (0,36 ml), durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, se concentró, y ésta se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (430 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₉N₃O₃, 430,30; encontrado: 430,4. ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm): 9,3-9,2 (br, 1H), 8,1-8,0 (m, 2H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 2H), 4,2-4,1 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4-3,1 (m, 4H), 3,1 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,0-2,8 (br, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,0-1,8 (br, 4H), 1,5 (m, 3H), 1,2 (m, 4H), 0,9-0,8 (m, 6H)

60 Ejemplo 2: Síntesis de 3-endo-(8-[3-[(2,2-dimetilpent-4-enil)-(2-hidroxi-acetil)amino]propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

65 A una solución de 3-endo-[8-[3-(2,2-dimetilpent-4-enilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida en diclorometano (0,5 ml), se le añadió cloruro de acetoxiacetilo (19 ml, 0,17 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla de reacción, se concentró y, el aceite crudo resultante, se agitó, in metanol (0,5 ml) y

NaOH 6,0 N (60 ml), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se concentró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (28,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; encontrado: 442,6

5 Ejemplo 3: Síntesis de la 3-endo-(8-{3-[(2,2-dimetilpentil)-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

Se procedió a añadir una solución de 3-endo-(8-{3-[(2,2-dimetilpent-4-enil)-(2-hidroxiacetil)-amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (25,0 mg) en metanol (5 ml), a hidróxido de paladio sobre carbono (50 %, en peso de agua, 20 % Pd) en base seca, 5 mg). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución, se filtró a través de Celite, y ésta se concentró. El material crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe (10,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₁N₃O₃, 444,31; encontrado: 444,4.

15 Ejemplo 4: Síntesis de 3-endo-(8-{3-[(2,2-dimetilpropil)-((S)-2-hidroxi-propionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-endo-{8-[3-(2,2-dimetilpropilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se le añadió éster (S)-1-clorocarbonil-etílico del ácido acético (21 ml, 0,17 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, la mezcla de reacción, se concentró y, el aceite crudo resultante, se agitó en metanol (0,5 ml) y NaOH 6,0 N (60 ml) durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se concentró, y ésta se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (29,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₉N₃O₃, 430,30; encontrado: 430,4.

25 Ejemplo 5: Síntesis de la 3-endo-(8-{2-[(2-etilbutil)-((S)-2-hidroxi-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-endo-{8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (40,0 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió ácido (R)-2-acetoxi-propiónico (17,7 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (HATU) (51,1 mg, 0,13 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró y, el aceite crudo resultante, se agitó en metanol (0,5 ml) y NaOH 1,0 N (400 ml), durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (24,3 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₄₉N₃O₃, 430,30; encontrado: 430,2.

35 Ejemplo 6: Síntesis de la 3-endo-(8-{3-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonil-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-endo-{8-[3-(2-etilbutilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (30,0 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió ácido metanosulfonilacético (13,4 mg, 0,10 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (36,8 mg, 0,10 mmol). Se procedió a agitar la reacción, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró, y ésta se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (28,3 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₁N₃O₄S. 492,28; encontrado: 492,4.

45 Ejemplo 7: Síntesis de la 3-endo-(8-{2-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-endo-{8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (40,0 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió ácido metanosulfonilacético (18,6 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (51,1 mg, 0,13 mmol) y, la reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (32,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₄₉N₃O₄S, 478,27; encontrado: 478,4. ¹H NMR (DMSO 400 MHz) δ (ppm) 9,0 (2,1H), 7,9-8,1 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 4,1 (br. 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 2,9-3,4 (m, 8H), 2,4-2,6 (m, 2H), 1,9-2,1 (br. 2H), 1,5-1,6 (m, 3H), 1,2-1,3 (m, 4H), 0,8-1,0 (m, 6H)

60 Ejemplo 8: Síntesis de la 3-endo-(8-{3-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(2-etilbutil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-endo-{8-[3-(2-etilbutilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (30,0 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de sodio (14,7 mg, 0,10 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (36,8 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se disolvió en ácido acético (0,6 ml) y agua (0,4 ml). Se procedió, a continuación, a añadir ácido

trifluoroacético (50 ml) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla resultante, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (21,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₁N₃O₄, 460,31; encontrado: 460,4.

5 Ejemplo 9: Síntesis de la 3-endo-(8-{2-[(2-etilbutil)-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

10 A una solución de 3-endo-{8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida (40,0 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (20,4 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (51,1 mg, 0,13 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y ésta se disolvió en ácido acético (0,6 ml) y agua (0,4 ml). Se procedió a añadir ácido trifluoroacético (50 ml) y, la reacción, se calentó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla resultante, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (28,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₄₉N₃O₄, 446,29; encontrado: 446,4.

Ejemplos 10 y 11

20 Se siguió el mismo procedimiento de los ejemplos 8 y 9, procediendo a sustituir el ácido carboxílico listado, por el carboxilato de los ejemplos 8 y 9, para proporcionar los siguientes compuestos:

25 Ejemplo 10: 3-endo-(8-{3-[(2-etilbutil)-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₅N₃O₄, 488,34; encontrado: 488,4. Reactivo: ácido 2-bencil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico.

30 Ejemplo 11: 3-endo-(8-{2-[(2-etilbutil)-((S)-3-hidroxi-2-(R)-hidroxi-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₁N₃O₄, 460,31; encontrado: 460,4 Reactivo: ácido litio-(4R,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico

30 Ejemplo 12: Síntesis de la 3-endo-(8-{3-[(2-etilbutil)-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

35 A una solución de 3-endo-{8-[3-(2-etilbutilamino)propil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida (30,0 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió ácido litio-3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (12,0 mg, 0,10 mmol) y hexafluorato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (36,8 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal de TFA del compuesto del epígrafe, (11,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₅N₃O₃, 472,35; encontrado: 472,4.

40 Ejemplo 13: Síntesis de la 3-endo-(8-{3-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonil-2-metilpropionil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, y mediante la utilización del ácido 2-metanosulfonil-2-metil-propiónico, como reactivo de ácido carboxílico, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈N₃O₄S, 520,31; encontrado: 520,4.

Ejemplo 14: Síntesis de la 3-endo-(8-{2-[(S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril]hexilamino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

50 Se procedió a añadir, a una mezcla de (S)-4-tert.-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-butirato de litio (76,5 mg, 0,34 mmol) y sal bis TFA de la 3-endo-[8-(2-hexilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (100,0 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), a la temperatura ambiente, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (129,2 mg, 0,34 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (87,9 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se disolvió en acetato de etilo (50,0 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante, se trató con una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético, a la temperatura ambiente, y éste se filtró, a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm, de Nalgene. Se procedió a concentrar el filtrado y, el residuo, se disolvió en acetato de etilo (30,0 ml) y se basificó en NaOH 1N, a un valor pH de aproximadamente 9. Las capas, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con salmuera. A continuación, la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, para proporcionar un de aspecto amarillento. Sin efectuar ninguna purificación, el aceite de aspecto amarillento, se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y trató con formaldehído acuoso al 37% (0,51 mmol) y cianoborohidrato sódico (0,51 mmol) a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, antes de que éste se concentrara. El residuo resultante, se disolvió en ácido acético al 25 % en agua (6,0 ml), se

filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal doble de TFA, del compuesto del epígrafe, (44,1 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₆N₄O₃ 487,69 encontrado: 487,4.

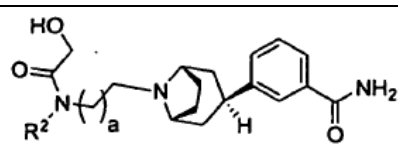
Ejemplo 15: Síntesis de la 3-endo-(8-{2-[(3-dimetilamino-2-hidroxi-propionil)hexilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, y mediante la utilización del ácido 3-(9H-fluoren-9-il-metoxi-carbonilamino)-2-hidroxipropiónico, como el ácido carboxílico reactivo, se preparó la sal doble de TFA del compuesto del epígrafe. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₄N₄O₃ 473,66; encontrado: 473,4.

Ejemplos 16-45

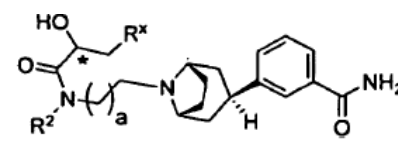
Utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 1-15, se prepararon los compuestos de las Tablas 1 a 3.

Tabla 1



Nº de ejemplo	R ²	a	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Observado [M+H] ⁺
16	2,2-dimetilpropilo	2	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃	416,28	416,4
17	2,2-dimetilpentilo	1	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₃	430,30	430,4
18	2,2-dimetilpropilo	1	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₃	402,27	402,2
19	2-propilpentilo	1	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₃	444,32	444,2
20	2-etilbutilo	1	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃	416,28	416,4
21	2-propilpentilo	2	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₃	458,33	458,4
22	3-metilbutilo	1	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₃	402,27	402,2
23	2-metilbutilo	2	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃	416,28	416,4
24	n-hexilo	1	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃	416,28	416,4
25	2-etilbutilo	3	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₃	444,32	444,4
26	2-etilbutilo	4	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₃	458,33	458,4
27	2-etilbutilo	5	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O ₃	472,35	472,4

Tabla 2

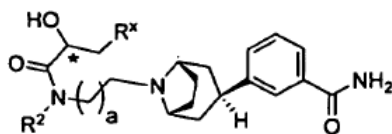


Nº de ejemplo	R ²	a	*	R ^x	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Observado [M+H] ⁺
28	2-etilbutilo	2	R	H	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₃	444,32	444,4
29	2-metilbutilo	2	S	H	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₃	430,30	430,4
30	n-hexilo	1	S	H	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₃	430,30	430,4
31	2-etilbutilo	3	S	H	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₃	458,33	458,4
32	2-etilbutilo	4	S	H	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O ₃	472,35	472,4
33	2-etilbutilo	5	S	H	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₃	486,36	486,4
34	2-etilbutilo	1	S	OH	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₄	446,29	446,5
35	2-metilbutilo	2	S	OH	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₄	446,29	446,4
36	n-hexilo	1	R	OH	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₄	446,29	464,4
37	2-etilbutilo	3	S	OH	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₄	474,33	474,4
38	2-etilbutilo	4	S	OH	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O ₄	488,34	488,4
39	2-etilbutilo	5	S	OH	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₄	502,36	502,4

* Significa centro quiral

Tabla 3

Nº de ejemplo	R ^z	a	R ^y	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Observado [M+H] ⁺
40	2,2-dimetilpropilo	1	H	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₄ S	464,25	464,4
41	2-metilbutilo	2	H	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	478,27	478,4
42	n-hexilo	1	H	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	478,27	478,4
43	2-etilbutilo	3	H	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₄ S	506,30	506,4
44	2-etilbutilo	1	CH ₃	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₄ S	506,30	506,4
45	2-metilbutilo	2	CH ₃	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₄ S	506,30	506,4



5 Ensayo 1: Ensayo de unión de radioligandos en receptores opioides mu en humanos, y de receptores delta y kappa en conejillos de indias.

a. Preparación de membranas

10 Se procedió a cultivar células CHO-K1 (Ovario de Hamster Chino), establemente transferidas, con cDNA del receptor kappa de conejillo de indias, en medio de cultivo consistente en medio Ham's-F12, suplementado con 10% FBS, 100 unidades/ml de penicilina, - 100 µg/ml de estreptomicina y 800 µg/ml de Geneticina en un incubador humidificado @, con un 5% de CO₂, a una temperatura de 37°C. Se determinaron los niveles de expresión del receptor (B_{max} ~ 2,0 y ~ 0,414 pmol/mg proteína, respectivamente), mediante la utilización [³H]-Diprenorfina (actividad específica ~ 50 – 55 Ci/mmol), en un ensayo de unión de radioligandos membranarios.

15 Las células, se cultivaron a un 80 – 95% de confluencia (< 25 pasadas de subcultivos). Por pasada de línea celular, la monocapa de células, se incubó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a la temperatura ambiente, y se recolectó mediante agitación mecánica, en 10 ml de PBS, suplementado con 5 mM EDTA. Después de resuspensión, las células, se transfirieron a un 40 ml de medio de cultivo fresco, para la centrifugación, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una velocidad rotativa de 1000 revoluciones por minuto, y se resuspendieron en medio de cultivo fresco, al factor de relación apropiado de división celular.

25 Para la preparación de las membranas, se procedió a recolectar las células, mediante una suave agitación mecánica, con 5 mM EDTA en PBS, seguido de centrifugación (2500 g, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos). Los granos, se volvieron a suspender en Tampón de Ensayo (50mM ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico)(HEPES)), pH 7,4, y se homogenizaron en un disruptor del tipo Polytron. Los homogeneizados resultantes, se centrifugaron (1.200 g, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos), los gránulos se descartaron y, el sobrenadante, se centrifugó (40.000 g, durante un transcurso de tiempo de 200 minutos). Los gránulos finales, se lavaron una vez, mediante resuspensión en Tampón de Ensayo, seguido de una centrifugación adicional (40.000 g, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos). Los gránulos finales, se volvieron resuspender en Tampón de Ensayo (equivalente de un matraz 1 T-225 / 1 ml de tampón de ensayo,). La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit" y, las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de -80°C, hasta que éstos se volvieran a necesitar.

35 Las membranas del receptor opioide delta, humano (hDOP), se adquirieron en el mercado, de procedencia de la firma Perkin Elmer. Los valores de K_d y de B_{max} reportados para estas membranas, los cuales se determinaron mediante análisis de saturación, en ensayos de unión de radioligandos del tipo [³H]-Natrindole radioligand binding assays" eran, respectivamente, de 0,14 nM (pK_d = 9,85) y de 2,2 pmol/mg proteína. La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit", de la firma Bio-Rad.

b. Ensayos de unión de radioligandos

45 Los ensayos de unión de radioligandos, se realizaron en un placa de ensayo de propileno, de pozos hondos, de 96 pozos, de 1,1 ml, del tipo Axygen 1,1, en un volumen total de ensayo de 200 µl, que contenía la cantidad apropiada de proteína membranaria (~3, ~2 y ~20 mg para mu, delta y kappa, respectivamente), en un Tampón de Ensayo suplementado con un 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA). Los estudios de unión, de saturación, para la determinación de los valores de K_d del radioligando, se realizaron mediante la utilización de [³H]-Diprenorfina, a 8 –

12 concentraciones diferentes, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,001 nM - 5 nM. Los ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de pK_i, de los compuestos, se realizaron con [³H]-Diprenorfina, a una concentración de 0,5, 1,2, y 0,7 nM para mu, delta, y kappa, respectivamente, y elevadas concentraciones del compuesto, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 10 pM - 100 μM.

Los datos de unión, se analizaron en un análisis de regresión no lineal, con un paquete software informático, del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando el modelo de 3 parámetros, para la competición de un sitio. El mínimo de la curva, se fijó al valor para la unión o enlace no específico, según se determina en presencia de 10 μM naloxona. Los valores de k_i, para los compuestos de ensayo, se calcularon partir de valores observados de IC₅₀ y el valor de K_d del radioligando, utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, ($K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$) en donde, [L] = la concentración de [3H]-Diprenorfina. Los resultados, se expresan con un logaritmo decimal de los valores de K_i, pK_i.

Los compuestos que tienen un mayor valor de pK_i, en estos ensayos, tienen una mayor afinidad de unión, para el receptor opioide mu, delta o kappa. Los compuestos de los ejemplos 1 a 45, se ensayaron en estos ensayos. Todos los compuestos, tenían un valor de pK_i, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 8,2 hasta aproximadamente 10,5, en el receptor de opioide mu, humano. Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, exhibían, también, unos valores de pK_i, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 10,5 en los receptores opioides kappa del conejillo de indias, y del receptor opioide delta, humano. Así, por ejemplo, los ejemplos

Ensayo 2: Activación mediatizada por agonistas del receptor opioide mu, en membranas preparadas a partir de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide mu, humano

En este ensayo, se procedió a determinar la potencia de los valores de actividad intrínseca de los compuestos, mediante la medición de la cantidad de GTP-Eu enlazada, presente, seguido de la activación en membranas, preparadas a partir de células CHO-K1, que expresaban el receptor opioide mu, humano. Así, por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 5, 6, y 7, exhibían, también, unos valores de pK_i, de 10,0, 9,7, 9,9, y 9,8, respectivamente. Los compuestos de la invención, exhibían, también, unos valores de pK_i, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 10,5 para el receptor de opioide delta, humano, y para el receptor opioide kappa de conejillos de indias.

a. Preparación de la membrana del receptor opioide mu, humano:

Se procedió a preparar membranas del receptor opioide mu, humano (hMOP), bien ya fuere de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, o bien ya fuere comprándolos en el mercado, de procedencia de la firma Perkin Elmer. Los valores reportados de pK_d y B_{max}, para las membranas compradas, determinados mediante análisis de saturación, en un ensayo de unión de radioligandos de [³H]-Diprenorfina, eran de 10,06 y 2,4 pmol/mg proteína, respectivamente. La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit". Las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de -80 °C, hasta que se volvieran a necesitar. Se procedió a diluir GTP-Eu y GDP liofilizados, a 10 μM y 2 mM, respectivamente, en H₂O bidestilada y, a continuación, se mezclaron, y se dejaron en reposo, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, previamente a transferirse a muestras individuales de alícuotos, para su almacenaje a una temperatura de -20°C.

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

El ensayo de intercambio de nucleótidos GTP-Eu, se llevó a cabo mediante la utilización del un equipo de ensayo, de enlace, a modo de "kit", del tipo "DELPHIA GTP-binding kit" (Perkin/Elmer), en placas de filtro AcroWell, de 96 pozos, en concordancia con las especificaciones del fabricante. Las membranas, se prepararon según se ha descrito anteriormente, arriba, y previamente al inicio del ensayo, se disolvieron alícuotos, a una concentración de 20 μg/ml, en un Tampón de Ensayo (50mM HEPES, pH 7,4 a una temperatura de 25°C) y, a continuación, se homogeneizaron, durante un transcurso de tiempo de 10 segundos, mediante la utilización de un homogenizador del tipo Polytron. Los compuestos de ensayo, se recibieron como soluciones stock 10 mM, en DMSO, se diluyeron a 400 μM, en un Tampón de Ensayo, que contenía 0,1% BSA, y a continuación, se procedió a realizar series de diluciones (1 : 5), con objeto de generar diez concentraciones del compuesto, correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 40 pM - 80 mM y los GDP y GTP-Eu, se diluyeron a 4 μM y 40 nM, respectivamente, en el tampón de ensayo. Los ensayos, se llevaron a cabo en volumen total de 100 μl, que contenía 5 μg de proteína membranaria, compuesto de ensayo en una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro unos márgenes de 10 pM - 20 μM, 1 μM GDP, y 10 nM GTP-Eu, diluido en 10 mM MgCl₂, 50mM NaCl, y 0,0125% BSA, (concentraciones de ensayo finales). Se incluyó, en cada placa, una curva de concentración - respuesta de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol) (correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes de 12,8 pM - 1 μM).

Las placas de ensayo, se prepararon inmediatamente, previamente al ensayo, seguido de la adición de 25 µl de Tampón de ensayo, 25 µl de compuesto de ensayo y 25 µl de GDP y GTP-Eu. El ensayo, se inició mediante la adición de 25 µl de proteína membranaria, y se dejó incubar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se procedió, a continuación, a filtrar las placas de ensayo, con un distribuidor-colector de vacío de la firma Waters, conectado al vacío doméstico, y regulado a un valor de 10 12 in. Hg, y se lavaron con una solución del tipo "GTP Wash solution" (2 x 300 ml), a la temperatura ambiente. Los fondos de la placa, se transfirieron, con objeto de eliminar el exceso de líquido. Las placas, se leyeron inmediatamente, a continuación, con objeto de determinar la cantidad de Eu-GTP unido, procediendo a medir la Fluorescencia en Tiempo Resuelto (TRF), en un vehículo de lecturas de placas de fusión, del tipo "Packard Fusion Plate Reader-Vehicle": para no exceder, el DMSO, de una concentración del 1%, en la concentración final de ensayo.

La cantidad de GTP-Eu unido, es proporcional al grado de activación de los receptores opioides mu, mediante el compuesto de ensayo. Se procedió a medir la actividad intrínseca (IA), expresada como porcentaje, como el factor de relación del GTP-EU unido, observado, proa la activación mediante el compuesto de ensayo, con respecto a la cantidad observada para la activación mediante DAMGO, la cual, según se presume, es un agonista total IA = 10). Los compuestos de los Ejemplos 1 a 45, demostraron actividades intrínsecas, en este ensayo, correspondientes a unos valores de menos de aproximadamente 25, de una forma típica, de menos de aproximadamente 10. Así, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, y 7, tenían unos valores de IA, de 3, -1, 1, y 3, respectivamente. Así, de este modo, los compuestos de la presente invención, han mostrado actuar como agonistas del receptor opioide mu, humano.

Ensayo 3: Modelo de la rata de la eficacia In Vivo

En este ensayo, se procedió a evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo, en un modelo de tránsito intestinal. El cual evalúa la actividad periférica. Este estudio, se aprobó por parte del Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc. (Comité institucional para las utilidades y los cuidados de animales de la firma Theravance, Inc.), y éste se conformó, conforme a la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Guía para el cuidado y la utilización de animales de laboratorio), publicado por la National Academy of Sciences (Academia Nacional de Ciencias) (©1996).

a. Ensayo de vaciado gástrico de la rata

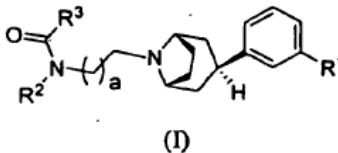
Se procedió a evaluar los compuestos de ensayo, en el vaciado gástrico de la rata, con objeto de determinar su capacidad para invertir el vaciado gástrico retardado, inducido por la loperamida. Se dejó ayunar a las ratas, durante el transcurso de toda la noche, previamente a la administración de los compuestos o vehículo de ensayo, por rutas de administración intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral, a unas dosis correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 0,001 miligramos (mg/kg, hasta aproximadamente 30 miligramos / kilogramo (mg/kg). A la administración del compuesto de ensayo, le siguió la administración subcutánea de loperamida, a una dosis de 1 mg/kg ó vehículo. Cinco minutos post-administración de loperamida, o de vehículo, se procedió a administrar una comida de carbón vegetal, no nutritiva y no absorbible, vía gavaje oral, y se dejó que, los animales, tuvieran un libre acceso al agua, durante los sesenta minutos de duración del experimento. Se procedió, a continuación, a eutanasiar a los animales, vía asfixia mediante dióxido de carbono, seguido de una toracotomía y, el estómago, se extrajo cuidadosamente, mediante cortado. El estómago, se ligó al esfínter esofágico inferior, y el esfínter pilórico, con objeto de evitar un vaciado adicional, durante el la eliminación de tejido. A continuación, se procedió a determinar el vaciado gástrico, después de la eliminación de las ligaduras.

b. Análisis de datos y resultados

Los datos, se analizaron mediante la utilización un paquete informático del tipo "GraphPad Prism Sdeware package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se construyeron curadas inversas porcentuales, mediante análisis de regresión no lineal, utilizando un modelo de respuesta de dosis sigmoidal (pendiente variable) y se calcularon los mejores ajustes de valores de ID₅₀. Los máximos y mínimos de la curva, se fijaron, para los valores de control de loperamida (indicando una inversión del 0%), y de los vehículos de control (indicando una inversión del 100%), respectivamente. Los resultados, se expresan como ID₅₀, la dosis requerida para una inversión del 50% de los efectos de la loperamida, en miligramos por kilogramo. Los compuestos de los Ejemplos 1 y 7, se administran oralmente, exhibiendo unos valores de ID₅₀ de 0,29 mg/kg y 0,53 mg/kg, respectivamente, en el modelo de vaciado gástrico.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹, es -OR^a ó -C(O)NR^bR^c;

R², es alquilo C₄₋₁₀ ó alquenilo C₄₋₁₀;

R³, es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -OR^d, -S(O)₂R^c, -NR^fR^g, y -C(O)R⁴;

R⁴, es alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con uno o más OR^d ó -S(O)₂R^e;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^f y R^g son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C₁₋₃;

R^e, es alquilo C₁₋₃, y

a, es 1, 2, 3, 4, ó 5;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R¹, es -(CO)NH₂.

3.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, R², es alquilo C₄₋₁₀.

4.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, R², es un alquilo C₅₋₈ ramificado.

5.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, R³, es alquilo C₄₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre -OR^d, -S(O)₂R^e y -NR^fR^g.

6.- El compuesto de la reivindicación 4, en donde, R³, es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre -OH, -SO₂CH₃, y -NH₂.

7.- El compuesto de la reivindicación 6, en donde, R³, es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre -OH y -SO₂CH₃.

8.- El compuesto de la reivindicación 7, en donde, a, es 1 ó 2.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, el compuesto, se selecciona de entre

3-*endo*-(8-{3-[(2-etilbutil)-(2-hidroxiacetil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(1-etilbutil)-((*R*)-2-hidroxiopropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{3-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonil-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; y

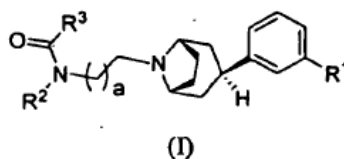
3-*endo*-(8-{2-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

y sales de éstas, farmacéuticamente aceptables.

10.- Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador soporte, farmacéuticamente aceptable.

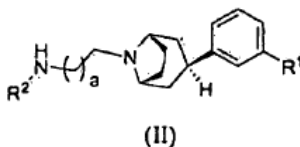
11.- La composición de la reivindicación 10, la cual comprende, asimismo, un segundo agente terapéutico.

12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



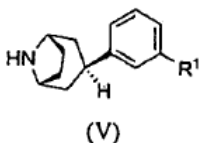
en donde, R^1 , R^2 , R^3 y a . son tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, o un derivado protector de éste, comprendiendo, el procedimiento:

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

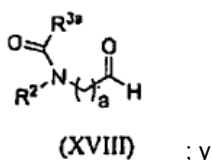


con un compuesto de la fórmula $R^{3a}C(O)-L$, en donde, R^{3a} , es R^3 ó una forma protegida de R^3 y, L es un grupo saliente, ó $R^{3a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico ó una sal de carboxilato; o

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

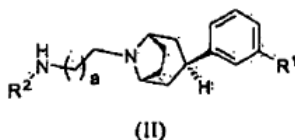


con un compuesto de la fórmula (XVIII):



c) opcionalmente, retirar el grupo o grupos protectores de R^{3a} , para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), ó una sal de éste, o derivado protector de éste, farmacéuticamente aceptables.

13.- Un compuesto de la fórmula (II):



en donde,

R^1 , R^2 y a , son tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, ó una sal de éste.

14.- El compuesto de la reivindicación 13, en donde, R^1 , es $-C(O)NH_2$, R^2 es un alquilo C_{5-8} ramificado; y a es 1 ó 2. ,

15.- Un compuesto, según ser reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia.

16.- El compuesto de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de la disfunción del intestino inducida por opioides o íleo post-operatorio.