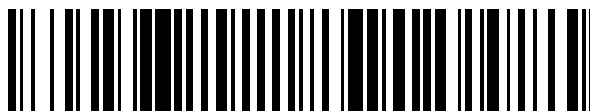


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 031**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2008** **E 08726162 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 2132204**

54 Título: **Formas cristalinas de un compuesto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano**

30 Prioridad:

28.02.2007 US 904090 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2013

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 GATEWAY BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**DALZIEL, SEAN;
PREZA, LETICIA M.;
RAPTA, MIROSLAV y
COLSON, PIERRE-JEAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 402 031 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

Formas cristalinas de un compuesto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano

5 ANTECEDENTES Y TRANSFONDO DE LA INVENCION

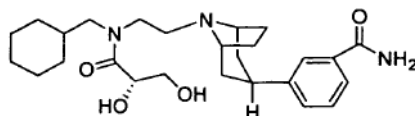
Sector de la invención

10 La presente invención, se refiere a formas de sales cristalinas de un 8-azabicyclo[3.2.1]octano, dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos cristalinos, refiriéndose a procedimientos de utilización de dichos tales tipos de compuestos, para el tratamiento o la mejora de las condiciones médica mediatizadas mediante un receptor opioide mu, y dirigiéndose a procedimientos de utilidad par la preparación de tales tipos de compuestos.

15 Estado actual de la técnica

Las solicitudes de patente estadounidense US usualmente asignadas, con el número provisional 60/777.962, registrada en fecha 1 de Marzo del 2006, y con el número provisional US 60/841.028, registrada en fecha 30 de Agosto del 2005, y la solicitud de patente estadounidense, con en número de serie 11/711.961, dan a conocer compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano, los cuales son antagonistas de los receptores opioides mu, los cuales se espera que sean de utilidad, para el tratamiento o mejoramiento de condiciones médicas, mediante la actividad del receptor opioide mu. De una forma particular, el compuesto consistente en el sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, se da a conocer, de una forma específica, en estas solicitudes, como demostrando tener una actividad antagonista de los receptores opioides mu.

25 La estructura química de la 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (a la cual se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como compuesto 1), se muestra abajo, a continuación:



1

35 Con objeto de utilizar este compuesto de una forma efectiva, como un agente terapéutico, sería deseable el tener una forma de sal en estado sólido, la cual pueda fabricarse fácilmente, y que tenga una estabilidad química y física aceptable. Así, por ejemplo, sería altamente deseable, el hecho de disponer de una forma de sal que sea térmicamente estable, por ejemplo, a unas temperaturas que excedan de un valor correspondiente a 175°C, o que excedan de un valor correspondiente a aproximadamente 180°C, y que no sea ni higroscópico ni deliquescente, facilitando, con ello, el procesado y el almacenamiento del material. Se prefieren, de una forma general, los sólidos cristalinos, frente a las formas amorfas, con objeto de mejorar la pureza y la estabilidad del producto fabricado.

45 Las formas de sales no cristalinas, del compuesto 1, se han reportado anteriormente. Correspondientemente en concordancia, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de una forma de sal cristalina y que sea estable, del compuesto 1, la cual, ni sea higroscópica, ni tampoco sea deliquescente, y que exhiba una estabilidad térmica favorable.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 La presente invención, proporciona una sal de sulfato de la 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida o un solvato de ésta. En un aspecto, la forma de sal cristalina de la presente invención, es una sal cristalina, consistente en un sulfato, del compuesto de la fórmula 1. En otro aspecto, la forma de sal cristalina del compuesto de la invención, es un hidrato cristalino (forma cristalina hidratada) de la sal de sulfato del compuesto 1.

De una forma sorprendente, se ha encontrado que, la sal de sulfato cristalina de la presente invención, no exhibe eventos térmicos significativos, por debajo de la temperatura de fusión, a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 190 hasta los aproximadamente 205°C, y que exhibe un cambio de peso de menos de un porcentaje del 0,3%, cuando se expone a una humedad relativa correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 90%, a la temperatura ambiente.

65 Entre otros usos, se espera que, las formas de sal cristalinas de la presente invención, sean de utilidad para la preparación de composiciones farmacéuticas para tratar o mejorar las condiciones médicas mediatizadas por actividad del receptor opioide mu. Correspondientemente en concordancia, en otro de sus aspectos, la presente

invención, proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o un solvato de ésta.

5 Se da también a conocer, un procedimiento para tratar o mejorar una enfermedad o condición mejorada, mediante el tratamiento de un antagonista del receptor opioide mu, como por ejemplo, un trastorno o desorden de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, comprendiendo, el procedimiento, la administración, al mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o un solvato de ésta.

10 Se da también a conocer, un procedimiento para tratar una disfunción del intestino, o íleos post-operatorios, comprendiendo, el procedimiento, la administración, al mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o un solvato de ésta.

15 En otro aspecto, la invención, proporciona un procedimiento para preparar un sal de sulfato cristalina de la invención, comprendiendo, el procedimiento, poner en contacto la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, con ácido sulfúrico, para formar una mezcla de reacción, y aislar la sal de sulfato cristalina, de la mezcla de reacción.

20 La invención, proporciona un procedimiento adicional para preparar una sal de sulfato, comprendiendo, el procedimiento, dispersar un hidrato cristalino (forma cristalina hidratada) de la sal de sulfato de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, en un diluyente que comprende metanol, para formar una mezcla de reacción, y aislar la sal de sulfato cristalina, de la mezcla de reacción.

25 En todavía otro de sus aspectos, la presente invención, proporciona un procedimiento para preparar una sal de sulfato, cristalina, del compuesto 1, comprendiendo, el procedimiento, (a) contactar un precursor protegido del compuesto 1, en el cual los grupos hidroxilo, se encuentran protegidos, con ácido sulfúrico, para formar una primera mezcla de reacción; (b) aislar una sal de sulfato sólida, de grado intermediario, del compuesto 1, de la primera mezcla de reacción; (c) dispersar la sal de sulfato, sólida, de grado intermediario, en un diluyente que comprende metanol, para formar una segunda mezcla de reacción; y (d) aislar la sal de sulfato cristalina, de la segunda mezcla de reacción.

35 En un aspecto relacionado con la composición, la invención, proporciona el aducto consistente en el bisulfito del éster bencílico del ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico, el cual es de utilidad para la preparación del precursor protegido del compuesto 1, al que se ha hecho referencia anteriormente, arriba.

40 La invención, proporciona, también, una sal de sulfato, cristalina, de la invención, tal y como ésta se describe aquí, en este documento, para su uso en la terapia o como un medicamento, así como también al uso de una sal de sulfato, cristalina, de la invención, en la fabricación de un medicamento, especialmente, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o desorden asociado con la actividad del receptor opioide mu, en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

45 Varios aspectos de la presente invención, se ilustran mediante referencias a los dibujos de acompañamiento.

50 La figura 1, muestra un modelo patrón de difracción de los rayos x, en el material en polvo (XRPD), de una sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

La figura 2, muestra un trazo de calorimetría de exploración diferencial (DSC), (eje vertical del lado derecho), y un análisis gravimétrico térmico (TGA)(eje vertical del lado izquierdo) para una sal de sulfato cristalino de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

55 La figura 3, muestra un trazo de una sorción de humedad dinámica (DMS), para una sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

60 La figura 4, muestra un modelo patrón de difracción de los rayos x, en la materia en polvo, (XRPD), de un hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de una sal de sulfato de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

65 La figura 5, muestra un trazo de calorimetría de exploración diferencial (DSC) (eje vertical del lado derecho), y un trazo de un análisis gravimétrico térmico (TGA)(eje vertical del lado izquierdo), para un hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de una sal de sulfato de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

La figura 6, muestra un trazo de la sorción de humedad, dinámica (DSM), para un hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de una sal de sulfato de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida de la invención.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención, proporciona una sal de sulfato cristalina de la 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida o un solvato de ésta.

10 Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención, los términos que se presentan a continuación, tienen los significados que se facilitan a continuación, a menos de que se indique expresamente de otro modo.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento, cuando ésta se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

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

(a) evitar que acontezca la enfermedad, desorden o trastorno, o condición médica, es decir el tratamiento profiláctico de un paciente;

25 (b) mejorar la enfermedad, desorden o trastorno, o condición médica, es decir, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad, desorden o trastorno, o condición médica, en un paciente, incluyendo el contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos.

(c) suprimir la enfermedad, desorden o trastorno, o condición médica, es decir, enlenteciendo o deteniendo el desarrollo de la enfermedad, desorden o trastorno, o condición médica, en un paciente; o

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

El término "solvato", significa un complejo o agregado, formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención, a una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de solvatos son, de una forma típica, sólidos cristalinos, que tienen un valor o factor de relación molar, substancialmente fijo, del soluto y el disolvente. Los disolventes representativos, incluyen, a título de ejemplo, al agua, al metanol, al etanol, al isopropanol, al ácido acético, y por el estilo. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado, se denomina, de una forma específica, un hidrato (o producto hidratado).

40 El término "sal de sulfato cristalina" o, de una forma alternativa, "sal de sulfato cristalina (forma anhidra)", o "sal de sulfato, anhidra), tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un sólido cristalino, el cual no incluye una fracción molar substancialmente fija de moléculas de disolvente, en las redes de cristal, es decir, una que no es un solvato o hidrato. Los solvatos o, específicamente, los hidratos de la invención, se identifican explícitamente.

45 Debería tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, tal y como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", y "el", "la", pueden incluir regencias plurales, (es decir, "unos", "unas" "los" o "las") a menos que, el contenido, dicte claramente algo distinto.

Agente activo

50 El agente activo, en las presentes formas de sal, es decir, el compuesto 1, se designa como 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida. De una forma alternativa, mediante la utilización de las convenciones de la IUPAC, de la forma implementada en el software informático AutoNorma (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto, se denomina 3-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida. El nombre utilizado aquí, en este documento, corresponde a la notación de la IUPAC, con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido, con respecto al grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, indicada específicamente. En todavía otras nomenclaturas, la porción "((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino" de la molécula, se designa, de diversas formas, como ((S)-2,3-dihidroxi-1-oxopropil)amino ó ((S)-2,3-dihidroxiopropanamido).

60 Formas de las sales de la invención

En un aspecto, la invención, proporciona sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, cristalino.

65 En un aspecto, la sal de sulfato, cristalina, de la presente invención, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de los rayos x, en la materia en polvo, que tiene dos o más picos de difracción, incluyendo tres o más, y

cuatro o más picos de difracción, a valores de 2θ , seleccionados de entre $6,58\pm 0,20$, $7,52\pm 0,20$, $9,35\pm 0,20$, $14,69\pm 0,20$, $16,01\pm 0,20$, $17,45\pm 0,20$, $17,99\pm 0,20$, $18,62\pm 0,20$, $19,76\pm 0,20$, $21,11\pm 0,20$, $22,07\pm 0,20$, $23,18\pm 0,20$, $23,74\pm 0,20$, $24,56\pm 0,20$, $25,63\pm 0,20$, $26,45\pm 0,20$, $27,86\pm 0,20$, $28,31\pm 0,20$, $29,54\pm 0,20$, $30,59\pm 0,20$, $31,58\pm 0,20$, $33,89\pm 0,20$, y $36,02\pm 0,20$. De una forma particular, la forma cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de los rayos x, por la materia en polvo, que tiene dos más picos de refracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, en valores 2θ , seleccionados entre $14,69\pm 0,20$, $16,01\pm 0,20$, $21,11\pm 0,20$, $22,07\pm 0,20$, y $23,18\pm 0,20$.

Tal y como se conoce bien en el sector la difracción de los rayos x, en las materias en polvo, las posiciones pico del espectro de XRPD, son relativamente menos sensibles a los detalles experimentales, tales como los detalles consistentes en la preparación de muestras y geometría instrumental, que lo que son las alturas pico. Así, de este modo, en aspecto, una sal de sulfato cristalina del compuesto 1, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, por la materia en polvo, en la cual, las posiciones pico, son substancialmente en concordancia con aquéllas de la figura 1.

La estructura del sulfato cristalino, se ha caracterizado, adicionalmente, por un análisis individual de difracción de rayos x por los cristales, proporcionando los siguientes parámetros de la red cristalina: la célula unitaria, es ortorrómbica, con unas dimensiones $a = 6,8239 \text{ \AA}$, $b = 16,2275 \text{ \AA}$, $c = 24,2021 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; volumen de célula (V) de $2680,0 \text{ \AA}^3$; siendo la densidad calculada de $1,38 \text{ g/cm}^3$; y siendo, el grupo espacial, de $P2_12_12_1(\#19)$. La estructura celular resultante, confirma el hecho de que, la composición química, es la de la sal de sulfato del compuesto de 1, en un factor o valor de relación molar de 1 : 1, del contraión sulfato con respecto al compuesto 1, y que, la célula unitaria asimétrica, no contiene agua ni células de cualquier otro disolvente. Los picos de difracción de rayos x en la materia en polvo, predichos a partir de las posiciones atómicas derivadas, se encuentran en excelente concordancia con el modelo patrón de XPRD observado.

En otro aspecto, la sal de sulfato cristalina de la presente invención, se caracteriza por su comportamiento, cuando ésta se expone a altas temperaturas. Tal y como se demuestra en la figura 2, el trazo de la colorimetría de exploración diferencial (DSC), de una muestra altamente cristalina, exhibe un pico, en flujo de calor endotérmico, identificado como una transición de fusión, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 190°C hasta los aproximadamente 205°C . El trazo del análisis gravimétrico térmico (TGA), no muestra ninguna pérdida de peso significativo, a unas temperaturas por debajo del punto de fusión. La descomposición térmica, acontece aproximadamente después de la fusión.

En todavía otro aspecto, una sal de sulfato cristalina, se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos, el cual muestra unas bandas de absorción significativas, a aproximadamente 430, 590, 639, 705, 867, 1036, 1053, 1105, 1171, 1231, 1277, 1375, 1391, 1452, 1476, 1553, 1596, 1639, 1664, 2852, 2907, 2928, 2967, 3168, y 3357 cm^{-1} .

Se ha demostrado el hecho de que, una sal de sulfato, cristalina, de un compuesto del compuesto 1, tiene una perfil reversible de sorción / desorción, con un excepcionalmente reducido nivel de higroscopicidad (a saber, de menos de un porcentaje del 0,2%, de ganancia de peso, en un rango de humedad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 2% de humedad relativa hasta aproximadamente un 90% de humedad relativa, a la temperatura ambiente), tal y como se muestra en la figura 3.

Adicionalmente, además, se ha encontrado el hecho de que, la sal de sulfato cristalina del compuesto 1, es estable a la exposición a elevadas temperaturas y a la humedad. Después de unas condiciones de almacenaje de un transcurso de tiempo de 4 semanas a una temperatura de 40°C , y a una humedad relativa de un 75%, el análisis mediante HPLC, no mostraba ninguna degradación térmica, y no existían cambios detectable, en los resultados de DSC, TGA, ó XRPD.

En otro aspecto, la invención, proporciona un hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de una sal de sulfato del compuesto 1.

En otro aspecto, la invención, el hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de un sulfato de la presente invención, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo (XRPD), que tiene dos o más picos de refracción, incluyendo dos o más, y cuatro o más picos de difracción, a unos valores de 2θ , seleccionados entre $9,41\pm 0,20$, $9,98\pm 0,20$, $15,17\pm 0,20$, $16,70\pm 0,20$, $18,59\pm 0,20$, $19,46\pm 0,20$, $19,91\pm 0,20$, $20,63\pm 0,20$, $21,35\pm 0,20$, $21,89\pm 0,20$, $23,00\pm 0,20$, $24,20\pm 0,20$, $25,40\pm 0,20$, $26,03\pm 0,20$, $27,44\pm 0,20$, $28,46\pm 0,20$, $29,45\pm 0,20$, $31,22\pm 0,20$, $31,82\pm 0,20$, $33,17\pm 0,20$, $33,56\pm 0,20$ y $36,89\pm 0,20$. De una forma particular, en este aspecto, la forma cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de los rayos x, por la materia en polvo, que tiene dos o más picos de refracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, en valores 2θ , seleccionados entre $16,70\pm 0,20$, $18,59\pm 0,20$, $19,46\pm 0,20$, $19,91\pm 0,20$, $23,00\pm 0,20$, y $24,20\pm 0,20$.

En otro aspecto, un hidrato cristalino de una sal de sulfato del compuesto 1, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, en la materia en polvo, en el cual, las posiciones de los picos, se encuentran correspondencia en concordancia con los que se presentan en la figura 4.

El hidrato cristalino de una sal de sulfato de la presente invención, se caracteriza, también, por su trazo de calorimetría de exploración diferencial (DSC), el cual dos eventos endotérmicos: un primer pico en el flujo de calor endotérmico, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 125°C hasta los aproximadamente 133°C, y un segundo pico correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 178°C hasta los aproximadamente 183°C, cuando se analiza a una tasa de calor de 10°C por minuto, según se ilustra en la figura 5. El análisis térmico gravimétrico (TGA), muestra un primer evento térmico, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 60°C y los aproximadamente 140°C, y un segundo evento térmico, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 140°C y los aproximadamente 190°C. El análisis mediante TGA acoplado con la IR del material vaporizado, en el primer evento térmico, es consistente con una composición del hidrato, que posea aproximadamente un mol de agua, por mol del sulfato del compuesto 1.

De una forma sorprendente, un hidrato cristalino de una sal de sulfato del compuesto 1, ha demostrado una reducida higroscopicidad. Tal y como se ilustran en la figura 6, el hidrato cristalino (materia cristalina hidratada), exhibe un perfil de sorción / desorción, reversible, a la temperatura ambiente, en la totalidad de la gama correspondiente a un valor de humedad relativa que van desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 90% de humedad relativa, con un porcentaje de ganancia de peso, de menos de aproximadamente un 3%, en la totalidad de la gama, en humedad relativa.

Estas propiedades de las formas de sal de la presente invención, se ilustran adicionalmente en los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación.

Procedimientos sintéticos

El agente activo, 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles en el mercado, mediante la utilización de los procedimientos descritos en los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación, o mediante la utilización de los procedimientos descritos en las solicitudes de patente estadounidenses U.S. comúnmente asignadas, de las cuales se proporciona una lista en la sección de antecedentes y trasfondo de la invención, de este documento de solicitud de patente.

En un procedimiento de preparación, se procede a preparar un sal de sulfato cristalina de la presente invención, poniendo en contacto 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, con aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, incluyendo aproximadamente 1 equivalente molar, de ácido sulfúrico. De una forma general, esta reacción, se lleva a cabo en un diluyente inerte, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0°C, hasta los aproximadamente 65°C. Los diluyentes inertes apropiados, incluyen, por ejemplo al metanol, al tolueno, al diclorometano y combinaciones tales como las de tolueno, acetonitrilo, diclorometano y acetonitrilo, y tolueno, acetonitrilo y agua, adicionalmente a la combinación de metanol y agua, que comprende un porcentaje de agua de aproximadamente el 10%. Mediante al utilización de estos diluyentes, se prepara una mezcla de reacción, con una concentración correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 5 mg/ml y los aproximadamente 400 mg/ml, incluyendo una concentración de un valor situado entre los aproximadamente 50 mg/ml y los aproximadamente 100 mg/ml, y éstas se mantiene durante un transcurso de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, procediendo opcionalmente a su agitación. La mezcla, puede enfriarse a una temperatura situada entre los aproximadamente 5°C y los aproximadamente 20°C, durante el período de mantenimiento.

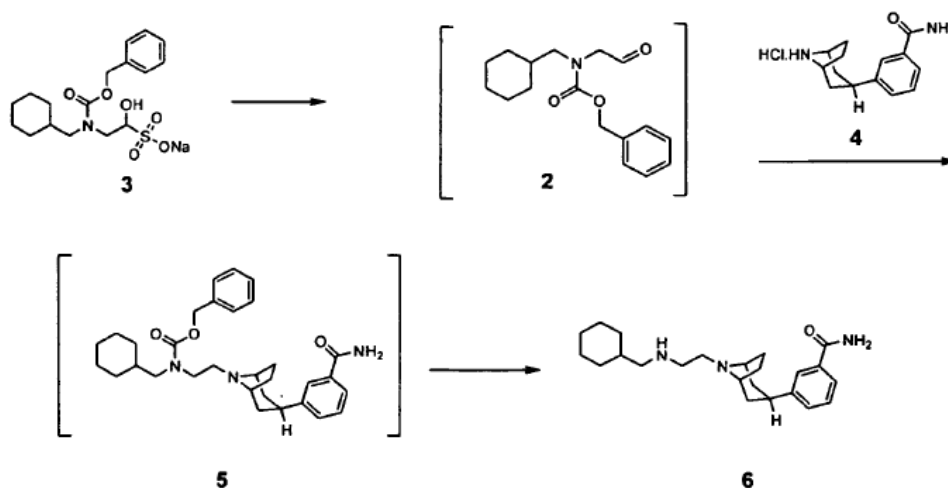
Después de haberse completado la reacción, se aísla una sal cristalina de la invención, de la mezcla de reacción, mediante cualesquiera medios convencionales, tales como el filtrado, la concentración, la centrifugación, y por el estilo.

De una forma alternativa, el sulfato cristalino de la presente invención, se prepara mediante recristalización de la forma hidratada. El hidrato cristalino, se dispersa en un diluyente inerte, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, a una concentración correspondiente a un valor comprendido dentro unos márgenes situados entre los aproximadamente 5 mg/ml y los aproximadamente 400 mg/ml. Metanol, o una combinación de metanol : agua, en un valor de relación de que puede ir desde un valor de relación de 3 : 1 hasta un valor de relación de 9 : 1, son diluyentes particularmente de utilidad, para esta reacción. La mezcla de reacción, se mantiene a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro unos márgenes que van desde los aproximadamente 0°C hasta los aproximadamente 65°C, típicamente, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, incluyendo un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas. De una forma típica, la mezcla de reacción, se enfría, desde los aproximadamente 65°C, hasta una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que desde los aproximadamente 5°C hasta los aproximadamente 20°C, durante el período de retención. Con objeto de mejorar el rendimiento productivo, el volumen de la solución, puede reducirse, en un porcentaje de

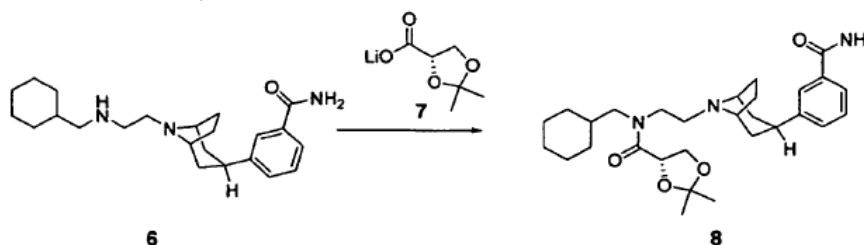
aproximadamente un 50%, antes de mantener la mezcla de reacción, durante un transcurso de tiempo situado entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 h oras, incluyendo un transcurso de tiempo situado entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 6 horas, a una temperatura comprendida dentro unos márgenes situados entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 20°C.

5 Ambas, la sal de sulfato cristalina, y el hidrato cristalino (materia cristalina hidratada) de la sal de sulfato del compuesto 1, se preparan, de una forma ventajosa, a partir del precursor del compuesto 1. Tal y como se describe en los ejemplos que se facilitan posteriormente, a continuación, para preparar el agente activo, el aldehído protegido 2, consistente en el éster bencílico del ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico, regenerado a partir de su aducto bisulfito 3, se acopla con el clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida 4, para proporcionar el intermediario protegido 5, el cual se desprotege, para proporcionar 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-

10 bicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida 6.



15 La reacción del intermediario 6 con (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio 7, proporciona el intermediario protegido consistente en la {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico, 8.



20 El intermediario protegido 8, se pone en contacto con una cantidad situada entre aproximadamente 0,8 equivalentes y aproximadamente 1,2 equivalentes, de ácido sulfúrico acuoso, en un diluyente inerte, tal como el acetato de etilo, o el acetato de isopropilo, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 20°C y los aproximadamente 30°C. En la mezcla de reacción, se incluye, típicamente, un segundo diluyente, el cual es inmiscible con la mezcla de reacción, y en el cual, el producto, es menos soluble. Como segundo diluyente, es de utilidad el acetonitrilo. La mezcla de reacción, de una forma típica, se agita, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro unos márgenes situados entre las aproximadamente 2 horas y las aproximadamente 72 horas, dando como resultado la desprotección del compuesto 8, y la formación de sal de sulfato del compuesto 1, de grado intermedio, la cual es, de una forma típica y predominantemente, el hidrato cristalino del sulfato del compuesto 1. El producto de grado intermedio, puede aislarse de una forma convencional, como por ejemplo, mediante filtrado.

25

30 La forma hidratada, puede obtenerse mediante la recristalización del producto sulfato de grado intermedio, por ejemplo, procediendo a suspender el producto de grado intermedio, en acetonitrilo, mediante calentamiento, añadiendo agua, para fomentar la disolución, enfriando a la temperatura ambiente, y aislando la forma hidratada recristalizada, de la forma que se describe en el Ejemplo 2 que se facilita posteriormente, a continuación.

35 La sal de sulfato cristalina del compuesto 1, puede obtenerse a partir del producto sólido de grado intermedio, de la etapa de desprotección que se ha descrito anteriormente, arriba. el producto de grado intermedio, se dispersa en un diluyente inerte, el cual comprende metanol, a una concentración comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 400 mg/ml, incluyendo una concentración de un valor comprendido entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml. Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, una combinación de metanol y agua, que tenga un porcentaje de hasta un 25% en

agua, incluyendo un porcentaje de agua correspondiente a un valor situado entre aproximadamente un 0 y aproximadamente un 15% de agua, y entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% de agua, es un diluyente de utilidad para preparar una sal cristalina anhidra. De una forma particular, una combinación de metanol y agua, la cual comprenda un porcentaje de agua de aproximadamente un 10%, es de utilidad, para la recristalización del producto de grado intermediario de la sal de sulfato anhidra de la presente invención.

En un proceso de recristalización típico de la presente invención, la mezcla de reacción, se calienta, hasta que se haya obtenido una disolución completa, por ejemplo, procediendo a calentar la mezcla de reacción, a una temperatura de aproximadamente 65°C, y a continuación, procediendo a enfriar a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22°C, durante un transcurso de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas. Opcionalmente, pueden añadirse cristales de siembra de sal de sulfato anhidra, cuando la mezcla de reacción, se encuentra a una temperatura correspondiente a un valor por debajo de la temperatura de disolución. Los cristales resultantes, se recuperan, de una forma conveniente, por ejemplo, mediante filtrado.

En concordancia con todavía otro procedimiento, la forma hidratada, puede prepararse a partir de la forma (anhidra) de sulfato cristalina. De una forma típica, en primer lugar, se procede a convertir el sulfato cristalino, en una forma amorfa, más soluble, por ejemplo, mediante liofilización o mediante evaporación rápida, de una solución preparada a partir del sulfato cristalino. El material sólido, amorfo, de sulfato, se dispersa, a continuación, en un sistema de disolvente acuoso, por ejemplo, un sistema acuoso consistente en un porcentaje del 25% de agua y un porcentaje del 75% de acetonitrilo, procediendo opcionalmente a agitar, durante un transcurso de tiempo que sea superior a aproximadamente 12 horas, o que sea superior a aproximadamente 24 horas, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0°C hasta los aproximadamente 65°C. De una forma típica, la temperatura, se hace crecer, en primer lugar, a un valor de aproximadamente 65°C, y a continuación, éstas se hace descender a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los aproximadamente 5°C y los aproximadamente 20°C. La forma cristalina hidratada resultante, se recupera de una forma convencional.

Correspondientemente en concordancia, en un aspecto del procedimiento, entre otros procedimientos, la invención, proporciona un procedimiento para preparar un sal de sulfato, cristalina, del compuesto 1, comprendiendo, el procedimiento: (a) poner en contacto un precursor protegido del compuesto 1, en el cual, los grupos hidroxilo se encuentran protegidos, con ácido sulfúrico, para formar una primera mezcla de reacción; (b) aislar una sal de sulfato sólida, de grado intermediario, del compuesto 1, a partir de la primera mezcla de reacción; (c) dispersar la sal de sulfato, sólida, de grado intermediario, en un diluyente que comprende metanol, para formar una segunda mezcla de reacción; y (d), aislar la sal de sulfato cristalina, de las segunda mezcla de reacción.

Adicionalmente, además, en un aspecto de la composición, la invención, proporciona el aducto 3, consistente en el éster bencílico del ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico, el cual es de utilidad para la preparación de compuesto 1. Tal y como se describe en la Preparación 1, el aducto de bisulfito, 3, puede prepararse mediante la aminación reductora del ciclohexancarboxaldehído, mediante 2,2-dietoxietilamina, utilizando triacetoxiborhidrato sódico, seguido de la adición de un grupo amino-protector, la desprotección de la funcionalidad aldehído, y la conversión del aducto de bisulfito, mediante la reacción con bisulfito sódico. De una forma alternativa, la aminación reductora inicial, puede realizarse mediante hidrogenación catalítica. Los catalizadores de hidrogenación apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los catalizadores de paladio, los catalizadores de platino y los catalizadores de níquel-Raney.

Composiciones farmacéuticas

Las formas de sales de sulfato, cristalinas, de la presente 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), y parenteral.

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 una sal de sulfato, cristalina, del compuesto 1. De una forma opcional, tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. Cuando se discuten las composiciones, se entenderá el hecho de que, el término "sal de la invención", incluye a la sal de sulfato, cristalina, del compuesto 1, así como a los solvatos, de una forma particular, al hidrato o forma hidratada de ésta.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo, presente en forma de una sal de la invención. 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 0,1 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.

5 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
10 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:
15 The Science y Practice of Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20^o 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, 7^a Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (1999).

20 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,
25 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 substancias 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
35 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,
40 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 bien ya sea en combinación con una o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación unitarias, pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo, o envases unitarios apropiados para la administración parenteral.

45 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,
50 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
55 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,
60 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
65 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 etilendiaminotetraacético, 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.

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 o embebidas, 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.

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 cacahuete, 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 grasos de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener, adicionalmente al ingrediente activo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilensorbitol y los ésteres de sorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

Las sales de presente invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección intravenosa, subcutánea, 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, tales 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.

De una forma alternativa, las composiciones de la presente invención, se formulan para la administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la 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 inhalador de materia en polvo, un nebulizador, o un dispositivo de suministro similar.

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.

Las sales de la presente 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.

En caso deseado, las sales 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 composición que contiene ambos agentes; o bien, cada agente, se encuentra presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran, al paciente, simultáneamente o secuencialmente.

Así, por ejemplo, una sal de presente invención, puede combinarse con un segundo agente terapéutico, utilizando procedimientos y equipos convencionales, para formar una composición que comprende un compuesto 1, y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, además, los agentes terapéuticos, pueden combinarse con un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéutica, que comprenda una sal de la invención, 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 el uno con el otro, antes de la administración, sino que, 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 el agente activo. De una forma particular, pueden utilizarse agentes procinéticos, vía mecanismos distintos al antagonismo del receptor opioide mu, 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 $\{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, la \{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, ó el éster metílico del ácido 4-(4-[(2-isopropil-1H-benzimidazol-4-carbonil)amino]metil)-piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico.$

Los agentes procinéticos de utilidad adicionales, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas del receptor 5-HT₃ (como, por ejemplo, el pumosetrag), 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, las sales 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, a la morfina, la petidina, la codeína, la dihidrocodeína, la oxiconina, la oxiconona, la hidrocodona, el sufentanil, el fenatil, el remifenatil, la buprenofina, la metadona, y la heroína.

En el arte especializado de la técnica, se conocen numerosos ejemplos adicionales de tales tipos de agentes terapéuticos y, cualesquiera de entre tales tipos conocidos de agentes terapéuticos, pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente 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, una sal 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 (260 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, una sal 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 nº 45. La 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

Se procede a mezclar, íntimamente, una sal de la invención (10 mg), con monooleato de polioxietilensorbitán (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

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

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

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

Se procede a mezclar íntimamente una sal de la invención (15 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscamellosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg) 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

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:

Ingredientes	Cantidad
--------------	----------

Sal de la invención	0,1 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g

(Continuación formulación)

Ingredientes	Cantidad
--------------	----------

Propilparabeno	0,05 g
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
Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

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

Se procede a mezclar una sal micronizada de la presente invención (1 mg), con lactosa (25 mg) y, a continuación, la mezcla, se carga en un cartucho de inhalación, de gelatina. Los contenidos del cartucho, se administran mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo.

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

Se procede a mezclar una sal 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 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 la sal de la invención (a saber, una sal cristalina o un solvato), que sea apropiada para el modo particular de administración.

Utilidad

El presente agente activo, consistente en el sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, es un antagonista del receptor opioide mu, y así, por lo tanto, se espera que, las sales de la invención, sean de utilidad para el tratamiento de condiciones médicas, mediatizadas mediante la actividad del receptor opioide mu, a saber, las condiciones médicas que se mejoran, mediante el tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu. De una forma particular, se espera que, las sales 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 gastroesofágico, denominados, de una forma colectiva, como disfunción del intestino inducida por opioides. Se espera, asimismo, el hecho de que, las presentes formas de sales, 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 la cirugía de otro tipo. Adicionalmente, además, se ha sugerido el hecho de que, los compuestos antagonistas del receptor opioide mu, tales como el compuesto 1, pueden utilizarse para anular las náuseas inducidas por opioides, y el vómito.

Puesto que, el compuesto 1, ha mostrado incrementar la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos de animales, se espera que, las sales de la presente invención, sean de utilidad para tratar de trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal (GI), provocados por una motilidad reducida, en mamíferos, incluyendo a los humanos. Tales tipos de trastornos de motilidad del GI, incluyen, a título de ilustración, a la constipación o estreñimiento crónico, al síndrome del intestino irritable con constipación predominante (C-IBS), a la gastroparesia diabética o idiopática, y a la dispepsia funcional.

Se describe un procedimiento para incrementar la motilidad del tracto gastrointestinal, 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 una sal la invención.

Cuando se utiliza para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal (GI), u otras condiciones mediatizadas mediante receptores de opioide mu, las sales de la invención, de una forma típica, se administrarán oralmente, en una dosis individual diaria, 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 mu, 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 100 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 utilizan 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.

5 Se describe 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.

10 El agente activo de la presente invención, se administra, opcionalmente, en combinación con otro agente terapéutico u otros agentes terapéuticos, de una forma particular, en combinación con agentes procinéticos, que actúan vía mecanismos no opioides μ . Correspondientemente en concordancia, en otro aspecto, los procedimientos y composiciones de la presente invención, comprenden adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

15 Tal y como se describe anteriormente, arriba, las sales de la presente invención, son antagonistas de receptores opioides μ . La presente invención, proporciona adicionalmente, por lo tanto, un procedimiento de antagonización de un opioide μ , en un mamífero, comprendiendo, el procedimiento, el administrar una de la invención, al mamífero.

20 Entre otras propiedades, el presente agente activo, en forma de base libre y sal de sulfato, según se ha encontrado, exhibe una unión potencial a los receptores opioides μ , y un reducido antagonismo, o ningún antagonismo, en los ensayos funcionales del receptor μ . Así, por lo tanto, los compuestos de la presente invención, son potentes antagonistas del receptor opioide μ . Adicionalmente, además, el agente activo, ha demostrado una actividad periférica predominante, si se compara con la actividad del sistema nervioso central, en modelos de animales. Así,
25 por lo tanto, puede esperarse que, las sales de la invención, 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.

30 Los ensayos representativos, se describen, en mayor detalle, en los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación.

EJEMPLOS

35 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 de la invención. En los ejemplos que proporcionan abajo, a continuación, las abreviaciones facilitadas a continuación, 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.

40 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina
DMF = *N,N*-dimetilformamida
EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
45 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano
MTBE = éter *tert*-butil-metilico
NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida sódica
PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
psi = libras por pulgada cuadrada
50 *R_t* = tiempo de retención
THF = tetrahidrofurano

Los reactivos 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
55 cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos de que se encuentre indicado de otra forma. El progreso de las mezclas de reacción, se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida, analítica, de alto rendimiento (HPLC analítica), y espectrometría de masas. Los valores de relación endo/exo de los productos, se determinaron mediante análisis de HPLC, mediante la utilización de los protocolos que se facilitan abajo, a continuación. Las mezclas de reacción, se procesaron de la forma que se describe de una forma específica en cada
60 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 $^1\text{H-NMR}$. Para las mediciones de NMR, se procedió a disolver
65 las muestras, en disolvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 , ó DMSO-d_6), y los espectros de $^1\text{H-NMR}$, 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"

- 5 Condiciones generales de la HPLC
- Columna: Zorbax SB-Aq, 5 mm. 4,6 x 250 mm
 Temperatura de columna: 40 °C
 10 Caudal: 1,0 ml/min
 Fases móviles: A = Agua/ACN (98:2) + 0,1 % TFA
 B = Agua/ACN (10:90) + 0,1 % TFA,
 Volumen de inyección: 10 µl
 Longitud de onda del detector: 214 nm
- 15 Procedimiento 1 de HPLC
- Se procedió a disolver los compuestos crudos en agua/ACN (50:50), a un caudal de aproximadamente 1 mg/ml, y se analizó, mediante la utilización del siguiente ingrediente, en un transcurso de tiempo de 20 minutos (tiempo(minutos)/%B): 0/10, 2,5/20, 9/75, 15/90, 17/90, 18/10, 20/10.
- 20 Procedimiento 2 de HPLC
- Se procedió a disolver los compuestos crudos en agua/ACN (90:10), a un caudal de aproximadamente 1 mg/ml, y se analizó, mediante la utilización del siguiente ingrediente, en un transcurso de tiempo de 30 minutos (tiempo(minutos)/%B): 0/10, 13/10, 23/65, 28/90, 29/90, 30/10.
- 25 Procedimiento 3 de HPLC
- 30 Se procedió a disolver los compuestos crudos en agua/ACN (90:10), a un caudal de aproximadamente 1 mg/ml, y se analizó, mediante la utilización del siguiente ingrediente, en un transcurso de tiempo de 55 minutos (tiempo(minutos)/%B): 0/10, 10/20, 46/75, 47/90, 50/10, 55/10.
- 35 Preparación 1: Síntesis del aducto bisulfito del éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico
- a. Preparación de la *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)amina
- A una mezcla de 2,2-dietoxietilamina (209 ml, 1,43 mol) y MeTHF (1050 l), se le añadió ciclohexancarbaldehído (107 ml, 0,89 mol). La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, y se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Se procedió a añadir triacetoxiborhidrato (378 g, 1,79 mol), en un transcurso de tiempo de 40 minutos y, la mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Se añadió NaOH 1M (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 1 l) y, el volumen, se redujo a ~ 20 %. Se procedió a añadir MeTHF (1 l) y, el volumen, se redujo a ~ 20 %. La solución del producto intermedio del epígrafe, se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 40 b. Preparación del éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)carbámico
- Al producto de la etapa previa (~213 g, ~0,9 mol), se le añadió MeTHF (2 l) y DIPEA (233 ml, 1,34 mol). La mezcla de reacción, se enfrió, a 0 °C y se procedió a añadir cloroformiato de bencilo (140 ml, 0,98 mol), mediante procedimiento de goteo. Se procedió a agitar la mezcla de reacción, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 0 °C a la temperatura ambiente, y a continuación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Se añadió agua (1,6 l) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Las fases, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico (1,6 l) y agua (1,6 l). Las capas, se separaron y la capa orgánica, se redujo, a aproximadamente un 20 %. Se añadió MeTHF (1 l) y, el volumen se redujo a ~ 20 %. La solución del intermedio crudo del epígrafe, se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 50 c. Síntesis del aducto bisulfito del éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico
- Al producto de la etapa previa (~302 g, ~0,62 mol) y acetonitrilo (2 l) se le añadió HCl 1 M (2 l) y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 7 horas. Se procedió a añadir acetato de etilo (2 l) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Las fases, se separaron, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (1,5 l), las fases, se separaron otra vez y, la capa orgánica, se lavó con HCl 0,5 M (1 l). Se procedió a añadir bisulfito sódico (71,4 g, 0,69 mol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se filtró. El reactor y la torta del filtro, se lavaron con acetato de etilo (1 l). La solución resultante, se secó, en aire, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y bajo la acción del vacío, durante el transcurso de toda la noche, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un
- 60
- 65

sólido de color blanco (199 g, >99 % área de pureza mediante HPLC). Se procedió a tratar el filtrado, mediante el mismo procedimiento, para proporcionar un segundo lote del compuesto del epígrafe (30 g).

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

5

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

10

A un matraz de 3 litros de capacidad, se le añadió cloruro ceroso en polvo (194 g, 0,79 mol). Se procedió a rociar el matraz con nitrógeno y se le añadió THF (800 ml). La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la mezcla, se le añadió ~1M bromuro de 3-metoxifenil magnesio en THF (800 ml, 0,87 mol), mediante procedimiento de goteo. La suspensión resultante, se agitó, a una temperatura de 3 °C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Se procedió, a continuación, a añadir una solución de 8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ona (120,4 g, 0,56 mol) en THF (200 ml), mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantenía la temperatura interna, a un valor de -5 °C. La solución resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla de reacción, se añadió a un matraz que contenía HCl 6 N (800 ml) manteniendo la temperatura a un valor de 10 °C. Después de haberse eliminado el disolvente, mediante evaporación rotatoria, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Los sólidos, se aislaron mediante filtrado, se lavaron con HCl 6N (70 ml) y acetonitrilo (3 x 70 ml), y se secaron, para proporcionar la sal de HCl del intermediario del epígrafe como un sólido blanquecino (161 g).

20

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

25

A un matraz de 3 litros de capacidad, se le añadió clorhidrato de 8-bencil-3-*exo*-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (383,9 g, 1,06 mol), HCl 6 M (800 ml), y MeTHF (200 ml). La suspensión resultante, se calentó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de 12 l de capacidad, y se enfrió, a una temperatura de 10 °C. El matraz de reacción, se lavó con MeTHF (1 l), el cual se añadió al reactor de 12 l de capacidad. Se procedió a añadir NaOH (50 %, en peso, en agua, 200 ml), y se le añadió NaOH adicional (50 %, en peso, 150 ml, en porciones, hasta que se alcanzó un valor pH de ~13. Las fases, se separaron, la capa de agua, se extrajo con MeTHF (1 l), y las capas combinadas de MeTHF, se lavaron con salmuera (1 l). El disolvente, se redujo mediante evaporación rotatoria, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde los 30°C hasta los 40 °C, proporcionando el intermediario del epígrafe (360 g) como un aceite espeso. se le añadió EtOH (1,5 l) y, el volumen, se redujo a ~ 500 ml y, a continuación, se ajustó a 1,8 l.

30

35

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

40

Al 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (en EtOH al 95 %, 400 ml, 0,20 mol), preparado en la etapa previa, se le añadió HCl 6 M (45 ml) y, a continuación, MeTHF (50 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a una temperatura de 40 °C y se le añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 8 g). El reactor se presurizó con hidrógeno (3 x 20 psi) y, a continuación, se hidrogenó a una presión de 20 psi, a una temperatura de 40 °C durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, se lavó con MeTHF (2 x 100 ml), se filtró a través de un filtro de vidrio grueso, se lavó con MeTHF (10 ml) y se secó sobre el filtro, para proporcionar la sal de HCl del intermediario del epígrafe como un sólido de color blanco (31 g, isómero individual, (isómero *exo*, indetectable mediante HPLC)). Se recuperaron 5,2 g adicionales de producto, a partir del licor madre.

45

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

50

A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió clorhidrato de 3-*endo*-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (115 g, 0,45 mol) y ácido bromhídrico (48 %, en peso, en agua, 100 ml, 0,88 mol). La mezcla, se calentó a una temperatura de 120°C y se mantuvo a dicha temperatura, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, mediante agitación. Se procedió a añadir una cantidad adicional de solución de ácido tiobromhídrico (25 ml) y, la mezcla de reacción, se calentó, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 6 horas y a continuación, se enfrió a una temperatura de 70°C. Se añadió acetonitrilo (200 ml) y, la suspensión resultante, se enfrió a una temperatura de 10°C y a continuación, se filtró, y la torta del filtro, se lavó con acetonitrilo (50 ml) para proporcionar la sal de HBr del intermediario del epígrafe (99 g, > 99% puro, como un sólido granular de color blanco).

55

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

60

A una solución de bromhidrato 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. Se procedió a añadir 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, de una forma vigorosa, 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

65

sulfato sódico y, la mayor parte del disolvente, se eliminó mediante evaporación rotatoria. Se procedió a añadir tolueno (100 ml) y el disolvente, se eliminó mediante evaporación rotatoria, para proporcionar el intermediario crudo del epígrafe.

5 f. Preparación del éster 3-*endo*-1-(2,2,2-trifluoro-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenílico del ácido trifluorometano-sulfónico

10 A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió 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 se procedió a añadir cloruro de trifluorometanosulfonilo (14 ml, 0,13 mol), mediante procedimiento de goteo. Se dejó calentar la mezcla, a una temperatura de 25 °C y se procedió a agitar, a dicha temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se le añadió bicarbonato sódico saturado (200 ml), las capas, se separaron, se le 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.

15 g. Preparación del 3-*endo*-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzoniitrilo

20 A un matraz de 100 ml de capacidad, 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(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,81g, 0,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,01 g, 1,8 mmol), y cianuro de zinc (4,2 g, 35,8 mmol). Se procedió a purgar el matraz, tres veces, con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se emplazó bajo la acción del vacío local (doméstico), durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Al matraz se le añadió DMF (150 ml) y agua destilada (2,5 ml). La solución se purgó con nitrógeno, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, ésta se calentó a una temperatura de 120 °C y se agitó a una temperatura de 25 120 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Cuando se había completado la mezcla de reacción, se procedió a añadir 20 g del producto procedente del lote previo, preparado mediante el mismo procedimiento, y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos.

30 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. 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 se filtró a través de sulfato sódico. El volumen, se redujo a aproximadamente 50 ml mediante la eliminación del acetato de etilo. 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 filtrado y, éstos, se lavaron alcohol isopropílico (2 x 25 ml), para proporcionar el intermediario del epígrafe (33,5 g, 100 % puro, mediante HPLC, como un sólido de color marrón claro / blanquecino. A partir del filtrado, se aisló una segunda cosecha de producto (6,3 g, > 98 % puro, mediante HPLC).

40 h. Síntesis de la 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamidada

45 Se procedió a calentar una solución de 3-*endo*-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-benzoniitrilo (10 g, 32 mmol) en ácido sulfúrico(96 %, 12 ml), a una temperatura de 50 °C, mediante agitación, y se mantuvo a dicha temperatura mediante 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, que contenía NaOH 5 N (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. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. 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 se procedió a añadir MeTHF (100 ml) a la capa acuosa. 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 añadió una mezcla de EtOH (25 ml) y se HCl concentrado (2,6 ml), al residuo, mediante agitación y, a continuación, se añadió MTBE (25 ml) y, la solución, se agitó, a una temperatura de 22 °C. Los precipitados sólidos, se filtraron, y se secaron al aire, para proporcionar la sal de HCl del compuesto del epígrafe, (8 g, 97 % de pureza, mediante HPLC), como un sólido de color blanco.

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

60 a. Preparación del éster 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

65 A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió clorhidrato de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (50,4 g, 200 mmol), EtOAc (160 ml), y NaOH 4 N (50 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 30 °C y se procedió a agitar, a dicha temperatura durante, un transcurso de tiempo de 1 hora. Las capas, se separaron y, la capa acuosa, se desechó. El volumen de la capa orgánica, se redujo a ~40 ml, mediante evaporación rotatoria y se añadió THF (270 ml).

La solución resultante, se añadió a un matraz de 1 l de capacidad y se enfrió, a una temperatura de -20 °C. A continuación, se procedió, a añadir al matraz, una solución de NaHMDS (1 M in THF, 230 ml, 230 mmol), en transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de -20±5 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (82,2 g, 230 mmol), en porciones, en un transcurso de tiempo de 5 minutos y, la mezcla, se agitó a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que iban desde los -20 °C hasta los -10 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió NaOH 1 N (200 ml) y se dejó que, la mezcla, se calentara a una temperatura de 22 °C, mediante agitación. Se procedió a eliminar parcialmente el disolvente, mediante evaporación rotatoria, a una temperatura de 30 °C, hasta un volumen de 450 ml. A la reacción remanente, se le añadió EtOAc (300 ml) y heptano (150 ml). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Las capas, se separaron y la capa acuosa, se desechó. La capa orgánica se lavó con NaOH 1N (3 x 450 ml). La capa acuosa, se descartó. La capa orgánica, se concentró, mediante evaporación rotatoria, para proporcionar el intermediario del epígrafe (77 g, >96 % de pureza, mediante el procedimiento 1 de HPLC).

¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 7,25-7,35 (m, 5H), 6,05 (d, *J*=5,2, 1H), 3,64 (q, *J*=13,2, 2H), 3,40-3,44 (m, 2H), 2,77 (d, *J*=16,4, 1H), 1,79-2,09 (m, 5H), 1,52-1,59 (m, 1H).

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

[0117] Al producto crudo de la etapa previa, se le añadió THF (420 ml) y, la solución, se purgó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A un matraz de 2 l de capacidad, se le añadió ácido 3-carbamoilfenilborónico (98 %, 33,0 g, 200 mmol), acetato de paladio (II) (98 %, 0,46 g, 2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (97 %, 1,1 g, 2 mmol), y fluoruro potásico (34,9 g, 600 mmol), seguido de la solución de THF del éster 8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla resultante, se purgó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, ésta se calentó a la temperatura de reflujo (67 °C), bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a 30 °C, y a continuación, se procedió a añadir EtOAc (500 ml) y NaOH 1 N (500 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Las capas, se separaron y, la capa acuosa, se desechó. La capa orgánica, se lavó con una mezcla de salmuera (250 ml) y agua (250 ml) y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Las capas, se separaron y, la capa acuosa, se desechó. La capa orgánica, se sometió brevemente a secado sobre Na₂SO₄, se filtró y se procedió a eliminar parcialmente el disolvente. El producto, precipitó, como sólidos de tonalidad amarillo claro, durante el proceso de eliminación del disolvente. La suspensión resultante, (aproximadamente 200 ml) se filtró, y los sólidos, se lavaron con EtOAc frío (0 °C, 100 ml), y éstos se secaron bajo la acción de un alto vacío, a una temperatura de 25 °C, para proporcionar el intermediario del epígrafe (42,5 g) como un sólido de tonalidad amarillo claro.

Se procedió a combinar y a concentrar el licor madre y los lavados anteriores y, la suspensión resultante, (aproximadamente 100 ml) se agitó, a una temperatura de 5 °C durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y ésta se filtró. Los sólidos filtrados, se lavaron con EtOAc frío (0 °C, 30 ml), y éstos se secaron, bajo la acción de un alto vacío, para proporcionar una segunda cosecha del intermediario del epígrafe (7 g, con un rendimiento productivo combinado del 78 %, > 98,5 % puro, mediante el procedimiento 1 de HPLC 1).

(*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂N₂O, 319,18; encontrado 319,4. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,9 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=6,4, 1H), 7,57 (d, *J*=6,4, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 6,38 (d, *J*=4,4, 1H), 6,13 (s, br, 1H), 5,83 (s, br, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,46-3,51 (m, 2H), 2,92 (d, *J*=17,2, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H).

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

A un recipiente de hidrogenación de 1 l de capacidad, se le añadió 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida (40 g, 125 mmol), EtOH (800 ml), 6 M HCl (42 ml) y agua (80 ml) y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 22 °C hasta que se observó que existía una disolución completa. La mezcla de reacción, se purgó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, al mismo tiempo que ésta se calentaba a una temperatura de 30 °C, en un transcurso de tiempo de 5 minutos. A la mezcla, se le añadió un 10 %, en peso, de Pd/C (50 % en agua, 4 g). A continuación, se procedió a purgar la mezcla, a la presión atmosférica, con hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5-10 minutos, mientras que, simultáneamente, se procedía a su calentamiento. La mezcla, se agitó, a una temperatura de 50 °C bajo un flujo de hidrógeno, a una presión < 5 psi (<0,34 atmósferas), durante un transcurso de tiempo de 5 horas, dando como resultado un grado de conversión de los reactantes en un valor >99%, en concordancia con el análisis de HPLC. La solución se enfrió a una temperatura de 30 °C y, ésta, se filtró, a través de Celite, para proporcionar una solución de las sal de HCl, cruda, del compuesto del epígrafe, con un factor de relación de *endo:exo* del un valor ~93: 7, mediante el procedimiento 2 de HPLC *endo*, *R*_t=10,97, *exo* *R*_t=12,67. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O, 231,15; encontrado 231,2.

Se procedió a eliminar el agua del producto crudo, mediante destilación azeotrópica, a una temperatura de 30°C, en EtOH (~80 ml) para proporcionar una suspensión, la cual se calentó, a una temperatura de 60°C, hasta la completara disolución. La solución, se enfrió, a 35 °C y se procedió a añadir cristales de siembra del producto (0,05

g). (Los cristales de siembra, se prepararon en concordancia con el procedimiento descrito en la Preparación 2.) La suspensión resultante, se agitó, a una temperatura de 22 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se procedió a añadir MTBE (120 ml), lentamente, y la suspensión, se agitó, a una temperatura de 22°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Los sólidos resultantes, se filtraron, se lavaron con EtOH frío, y se secaron, bajo la acción de un alto vacío, para proporcionar la sal de HCl del compuesto del epígrafe, (24,5 g) como una materia en polvo, de tonalidad blanquecina (75 % de rendimiento productivo, >98,5 % de pureza < 0,4 % isómero *exo*, mediante el procedimiento 3 de HPLC, *endo* R_t=8,67, *exo* R_t=9,43).

(m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O 231,15; encontrado 231,2. 1H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 9,13 (s, br, 1H), 9,03 (s, br, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,6, 1H), 7,58 (d, J=7,6, 1H), 7,40 (t, J=7,6, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 1A : Síntesis del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida cristalino

a. Preparación del éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico

A un matraz de 100 ml de capacidad, se le añadió el aducto de bisulfito del éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico (3,94 g, 1 mmol) y MeTHF (35 ml), seguido de agua (25 ml). La suspensión resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y a ésta, se le añadió NaOH 1 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. Las capas, se separaron y, el volumen de la capa orgánica, se redujo a ~8 ml, para proporcionar el intermediario crudo del epígrafe.

b. Preparación del éter bencílico del ácido 2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil]ciclohexilmetil-carbámico

Al producto de la etapa previa, se le añadió DMF (15 ml), seguido de clorhidrato de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (2,67 g, 1 mmol) y, a continuación, DMF adicional (10 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, ésta se enfrió a una temperatura de 10 °C y a continuación, se le añadió triacetoxiborhidrato sódico (4,25 g, 2 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos y, a continuación, ésta se enfrió, a una temperatura de 10°C. A continuación, se procedió a añadir acetato de isopropilo (100 ml), seguido de NaOH 1M (50 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, las fases, se separaron. La capa orgánica, se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 50 ml) y el volumen de la capa orgánica, se redujo a ~ 10 ml, para proporcionar el intermediario crudo del epígrafe.

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

Al producto de la etapa previa, se le añadió EtOH (30 ml) y HCl concentrado (1,5 ml). La solución, se purgó con nitrógeno, se procedió a añadir 10% paladio sobre carbono (470 mg) y la mezcla, se purgó con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, ésta se hidrogenó, a una presión de 30 psi, durante el transcurso de toda la noche. Después de proceder al purgado con nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 2 minutos, la solución, se filtró, a través de Celite y, el disolvente, se eliminó, hasta ~10 ml. Se procedió, a continuación, a añadir acetato de isopropilo (40 ml) y NaOH 1 M (20 ml). Las capas, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se separaron las fases, y se eliminó el disolvente orgánico, hasta los 5 – 10 ml. Se añadió acetato de isopropilo (20 ml) y, el volumen se redujo a ~ 8 ml, al cual se le añadió acetato de isopropilo (20 ml). La suspensión resultante, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El producto, se aisló mediante filtrado, el matraz de reacción, y torta del filtro, se lavó con acetato de isopropilo (10 ml), para proporcionar el intermediario del epígrafe (2,4 g, 98 % puro) como un sólido blanquecino.

d. Preparación del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (forma hidratada)

A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (31 g, 83,9 mmol) y DMF (150 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, se añadió hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (56,8 g, 109 mmol) y (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (15,6 g, 92,3 mmol) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se añadió acetato de etilo (600 ml) y 0,5 M NaOH (300 ml) y, las fases, se separaron. La capa orgánica, contenía {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil]ciclohexilmetil-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolane-4-carboxílico, cruda (~84 mmol), la cual no se aisló.

La capa orgánica, se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 300 ml) y las fases, se separaron. A la capa orgánica, se le añadió H₂SO₄ 2M (42 ml) y, la mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se procedió a añadir acetonitrilo (300 ml) y, la suspensión resultante, se agitó, durante un

transcurso de tiempo de 2 horas. El producto, se aisló mediante filtrado, la torta del filtro, se lavó con acetonitrilo (200 ml), se secó en aire, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, también se secó bajo la acción del vacío, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (40 g, 97 % puro, mediante HPLC), como una materia en polvo, de tonalidad blanquecina.

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

10 A un matraz de 100 ml de capacidad, se le añadió sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida en forma hidratada (2 g) y MeOH (40 ml). La suspensión resultante, se calentó, a una temperatura de 65°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, resultando en una disolución completa. La solución se enfrió, a la temperatura ambiente, mediante agitación. Se eliminaron aproximadamente 20 ml de disolvente, bajo una presión ligeramente reducida y, la suspensión resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El producto, se aisló mediante filtrado, y el matraz y la torta del filtro, se lavaron con acetonitrilo (2 x 5 ml). La torta del filtro, se secó en aire, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, bajo la acción del vacío, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,71 g, > 99 % puro, mediante HPLC, ~85 % de rendimiento productivo) como una materia en polvo, de tonalidad blanquecina.

20 Una muestra preparada en concordancia con el procedimiento anteriormente descrito, arriba, se caracterizó mediante ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ (ppm) 9,08 & 8,94 (dos juegos de brs., 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 4,81, 5,00 y 5,30 (tres juegos de brs, 2H), 4,34 (m deformada m, 1H), 4,00 & 4,05 (m deformada, 2H), 3,01-3,25 y 3,47-3,55 y 3,75-3,82 (tres juegos de m, 10H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,99 (m deformada, 2H), 1,56-1,70(m, 8H), 1,15-1,19 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 2H).

25 Ejemplo 1B : Síntesis del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, cristalino

30 a. Preparación del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Una mezcla de 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (100 g, 270,6 mmol) y DMF (480 ml), se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, ésta se enfrió a una temperatura de 0°C. Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (183 g, 352 mmol) y (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (49,3 g, 324 mmol), en una porción, a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Se procedió a añadir acetato de isopropilo (2,0 l) y NaOH 1 M (1,0 l), la mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, las fases, se separaron. La capa orgánica, se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 1,0 l), y las fases, se separaron. La capa orgánica, se redujo a un cuarto del volumen (~500 ml), se le añadió acetonitrilo (500 ml) y, la mezcla de reacción, se agitó, hasta su homogeneidad, para proporcionar una solución del intermediario 2-[3-*endo*-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil-ciclohexilmetil-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico, en acetato de isopropilo y acetonitrilo.

45 Se procedió a combinar un alícuoto de la anterior solución del intermediario (3,03 g, 6,09 mmol) en acetato de isopropilo/acetonitrilo (22,5 ml), con ácido sulfúrico en agua 2,0 M (3,68 ml) y, dicha combinación, se mantuvo a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas y, a continuación, se mantuvo a 10°C, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución de reacción, se filtró, y, la torta del filtro, se lavó con acetonitrilo (25 ml) y se secó, para proporcionar la sal de sulfato, de grado intermediario, del compuesto del epígrafe, (2,91 g, 99,4% de pureza, mediante HPLC), como un sólido de color blanco, predominantemente, en forma cristalina hidratada.

50 b. Síntesis del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, cristalino

55 Se procedió a calentar una mezcla del sulfato de 3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida de grado intermediario (154,0 g, 277,1 mmol), preparado en la etapa previa, y metanol/10 % agua (616 ml), a una temperatura de 65°C, en un transcurso de tiempo de 45 minutos, mediante agitación. La mezcla de reacción, se enfrió, a una temperatura de 55 °C, se añadieron cristales del compuesto del epígrafe (120 mg), la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 55 °C durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y la temperatura, se redujo a 20 °C, a razón de un gradiente de 10°C/hora y, a continuación, ésta se mantuvo, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a una temperatura de 5°C, se mantuvo durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se filtró. La torta del filtro, se lavó con metanol (2 x 25 ml) y se secó, durante el transcurso de toda la noche, bajo la acción de un alto vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (126,3 g, 99,9 % de pureza).

Ejemplo 2 : Recristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (forma hidratada)

Se procedió a suspender el sulfato del compuesto 1 (forma hidratada)(920 mg), en acetonitrilo (5 ml), y se calentó, a una temperatura de 65°C. A continuación, se procedió a añadir agua (2,4 ml), mediante procedimiento de goteo, hasta que se hubo obtenido la disolución completa. La solución resultante, se enfrió, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se observó una nucleación, a una temperatura de aproximadamente 35 °C. Los sólidos, se aislaron mediante filtrado al vacío, éstos se lavaron con acetonitrilo (5 ml) y se secaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 3 : Cristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Se procedió a dispersar el sulfato del compuesto 1 (forma hidratada)(50 mg), en una mezcla de disolvente (0,83 ml) a base de agua (10 %) y metanol (90 %), y la dispersión, se calentó a una temperatura de 60°C mediante agitación. La solución resultante, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 2 horas. Los sólidos resultantes, se aislaron mediante filtrado al vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (8 mg).

Ejemplo 4 : Cristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Se procedió a dispersar el sulfato del compuesto 1 (forma hidratada)(42 mg), en una mezcla de disolventes (0,42 ml) a base agua (25 %) y metanol (75 %), y la dispersión, se calentó, a una temperatura de 60°C mediante agitación. La solución resultante, se dejó enfriar a la temperatura ambiente. El volumen, se redujo en un porcentaje del 50%, mediante evaporación rotatoria, y la solución, se dejó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Los sólidos resultantes, se aislaron, mediante filtrado al vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (8 mg).

Ejemplo 5 : Cristalización del sulfato 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Se procedió a disolver el compuesto 1 (11 mg), en una mezcla (0,2 ml) de tolueno (22%) y acetonitrilo (78%). A continuación, se añadió acetonitrilo (0,15 ml), seguido de ácido sulfúrico en acetonitrilo 0,04 M (0,59 ml). Se formó un precipitado sólido, mediante la adición de ácido. La mezcla de reacción, se dejó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Los sólidos resultantes, se aislaron mediante filtrado, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 6 : Cristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Se procedió a disolver el compuesto 1 (38 mg), en diclorometano (0,5 ml). A la solución, se le añadió ácido sulfúrico en acetonitrilo 0,04 M (1,91 ml). Se formó un precipitado sólido, mediante la adición de ácido. La mezcla de reacción, se dejó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Los sólidos resultantes, se aislaron mediante filtrado, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 7 : Cristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Se procedió a disolver el compuesto 1 (22 mg), en una mezcla de disolvente (0,41 ml) a base de tolueno (23 %) y acetonitrilo (77 %). A la solución, se le añadió 0,04 M ácido sulfúrico en acetonitrilo 0,04 M (1,20 ml). Se formó un precipitado sólido, mediante la adición de ácido. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (0,16 ml), disolviendo el precipitado. Se observó una nucleación, después de un transcurso de tiempo de 2 horas. Los sólidos resultantes, se aislaron mediante filtrado al vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 8 : Cristalización del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (forma hidratada)

Se procedió a disolver el sulfato del compuesto 1, cristalino (7,1 g), en una mezcla de disolventes, a base de agua (42 ml) y acetonitrilo (25 ml). La solución, se liofilizó, para producir una sal de sulfato amorfa. La sal amorfa (6,6 g), se dispersó en una mezcla de disolventes (34,6 ml) a base de acetonitrilo (75 %) y agua (25 %) y, ésta, se calentó a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, mediante agitación, y se dejó que se enfriara, mediante agitación hasta, hasta que se hubo alcanzado la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 12 horas, se procedió a aislar los sólidos resultantes, mediante filtrado al vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, (5,4 g).

Ejemplos 9-17: Propiedades de las formas de sales de la invención

Se procedió a analizar muestras de la sal de sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, cristalino (compuesto 1) preparado de la forma descrita en el Ejemplo 1A y de la sal de sulfato cristalino hidratado del compuesto 1, preparado de la forma descrita en el Ejemplo 2, mediante difracción de rayos X por la materia en polvo (XRPD), calorimetría de exploración diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia por infrarrojos (IR), y cromatografía de iones.

Ejemplo 10: Difracción de rayos x, por la materia en polvo

Los modelos patrón de difracción de rayos x, por la materia en polvo, de la figuras 1 y 4, se obtuvieron con un difractor de Rigaku, mediante la utilización de radiación de Cu K α (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis, se realizó, haciendo funcionar el goniómetro, en modo de exploración continua, de 3° por minuto, con un tamaño de paso de 0,03°, en un rango de 2 a 40°. Las muestras, se prepararon en soportes de especímenes, como una capa fina del material inicial. El instrumento, se calibró con un patrón estándar de silicio.

Ejemplo 11: Análisis térmico

La calorimetría de exploración diferencial (DSC), se realizó mediante la utilización de un módulo del tipo "TA Instruments Model Q-100 module". Los datos, se recolectaron y analizaron, mediante la utilización de un sistema de software informático del tipo "TA Instruments Thermal Advantage for Q Series™ software". Se pesó de una forma precisa, una muestra de aproximadamente 1-10 mg, en una cazoleta de aluminio, provista de tapa de cobertura. La muestra, se evaluó, mediante la utilización de una rampa lineal de calentamiento, de 10 °C/minuto, desde los 5 °C hasta un nivel de, típicamente, 265 °C. La célula de DSC, se purgó con nitrógeno, durante el uso. Las trazas representativas de DSC, para las muestras de sal de sulfato cristalina y del hidrato cristalino (forma cristalina hidratada) de una sal de sulfato del compuesto 1, se muestran en las Figuras 2 y 5, respectivamente.

El análisis termogravimétrico (TGA), se realizó mediante a utilización de un módulo del tipo "TA Instruments Model Q-500 module". Los datos, se recolectaron y se analizaron, mediante la utilización de un sistema de software informático, del tipo "TA Instruments Thermal Advantage for Q Series™ software". Se procedió a emplazar una muestra que pesaba aproximadamente 1-5 mg, en una cazoleta de aluminio, sobre una plataforma de platino, y se procedió a su exploración, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que iban desde la temperatura ambiente hasta los 300 °C con, una gradiente lineal de calentamiento, correspondiente a una tasa de 10 °C/minutos. Las cámaras de equilibrio y del horno, se purgaron con nitrógeno, durante el uso. Las trazas representativas de TGA, de una sal de sulfato cristalina y de una sal de sulfato cristalino hidratado del compuesto 1, se muestran en las Figuras 2 y 5, respectivamente.

Ejemplo 12: Valoración de la sorción de humedad dinámica

La valoración de la sorción de humedad dinámica (DMS), se realizó a una temperatura de 25°C, mediante la utilización de un sistema de microequilibrio atmosférico VTI, del tipo "SGA-100 system" (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se utilizó un tamaño de muestra de aproximadamente 5-10 mg de peso y, la humedad, se ajustó al valor ambiente, en el inicio del análisis. Un análisis típico de DMS, consistía en tres escaneados de exploración: desde una humedad ambiente, hasta una humedad relativa (RH) del 2%, desde una RH del 2%, hasta una RH del 90%, desde una RH del 90% hasta una RH del 5%, a una tasa de humedad de exploración de 5% RH/etapa. La masa, se midió cada dos minutos, y la RH, se cambió al siguiente valor (\pm 5% RH), cuando la masa de la muestra, era estable, dentro de un valor 0,02%, para 5 puntos consecutivos. Las trazas representativas de DMS, para las muestras de una sal de sulfato cristalina, y de una forma cristalina hidratada (hidrato cristalino) de una sal de sulfato, del compuesto 1, se muestran en las Figuras 3 y 6, respectivamente.

Ejemplo 13: Análisis infrarrojo

El espectro de absorción infrarroja, se determinó en un rango de frecuencias que iban desde los 4000 hasta los 400 cm^{-1} , mediante la utilización de un espectrómetro del tipo "Avatar 360 FT-IR spectrometer" equipada con un módulo de espectrografía de infrarrojos con transformación de fourier, mediante reflectancia difusa (DRIFTS). Un espectro representativo de absorción de IR, para una muestra de sal de sulfato cristalina de la invención, tenía unas significativas bandas de absorción, a 430 \pm 1, 590 \pm 1, 639 \pm 1, 705 \pm 1, 867 \pm 1, 1036 \pm 1, 1053 \pm 1, 1105 \pm 1, 1171 \pm 1, 1231 \pm 1, 1277 \pm 1, 1375 \pm 1, 1391 \pm 1, 1452 \pm 1, 1476 \pm 1, 1553 \pm 1, 1596 \pm 1, 1639 \pm 1, 1664 \pm 1, 2852 \pm 1, 2907 \pm 1, 2928 \pm 1, 2967 \pm 1, 3168 \pm 1, y 3357 \pm 1 cm^{-1} .

Ejemplo 14: Análisis de la estructura del cristal por difracción de rayos X

Se procedió a montar un fragmento de cristal de la sal de sulfato del compuesto 1, que tenía unas dimensiones de 0,43 x 0,05 x 0,031 mm, sobre fibra de vidrio. Los datos de la estructura del cristal mediante difracción de rayos x, se obtuvieron mediante la utilización de un detector de área de rayos x, del tipo "Bruker SMART 6K CCD x-ray area detector", con un diámetro de ventana de 13,5 cm, controlado mediante un sistema de software informático del tipo "SMART version 5.630 software" (Bruker, 2003), utilizando radiación Cu K α . La distancia desde la muestra al

detector, era de 5,039 cm. Los datos, se recolectaron a una temperatura de $-153\pm 1^\circ\text{C}$ y, éstos, se analizaron mediante la utilización de un sistema de software informático del tipo "SHELXS version 6,14 (Bruker, 2003) software". Se derivaron los siguientes parámetros de la red (cristalina: la célula unitaria, es ortorrómbica, con una dimensiones de $a = 6,8239 \text{ \AA}$, $b = 16,2275 \text{ \AA}$, $c = 24,2021 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; volumen de la célula (V) de $2680,0 \text{ \AA}^3$; la densidad calculada, es de $1,38 \text{ g/cm}^3$; el grupo espacial, es $P2_12_12_1(\#19)$. Los picos de difracción de rayos x en la materia en polvo, predichos a partir de las posiciones atómicas derivadas, en concordancia con un sistema de software informático, del tipo "Mercury 1,4 software" se juzgaron, mediante inspección visual, como encontrándose en excelente concordancia con los resultados experimentales de la Figura 1.

10 Ejemplo 15: Valoración de la estabilidad en estado sólido

Las muestras de la sal de sulfato de la invención, se almacenaron en múltiples viales de vidrio abiertos, a una temperatura de 20°C y a un 60% de humedad relativa (RH), y a una temperatura de 40°C y 75% RH. A intervalos específicos de los contenidos de los viales representativos, se retiraron, y éstos se analizaron mediante DSC, TGA, PXR, y mediante HPLC, en cuanto a lo referente a su pureza química. Después de un transcurso de tiempo de 4 semanas de almacenaje, no existía un cambio detectable, en los termogramas de DSC ó TGA, ni tampoco en los modelos patrón de XRPD, de las muestras almacenadas a ambas condiciones. La pureza química de las muestras almacenadas, mediante HPLC, no había cambiado, de un porcentaje del 99,7%.

20 Ejemplo 16: Determinación del contenido de contraiones

Se procedió a analizar una sal de sulfato de la invención, mediante cromatografía de iones en el sulfato, mediante la utilización de un sistema de cromatografía de iones del tipo "Dionex ICS-2000 ion chromatography system", equipado con un con supresor de auto-regeneración de aniones, un detector de conductividad, una columna analítica intercambiadora de aniones del tipo "IonPac AS11-HC analytical anion-exchange column", y una columna con guarnición de iones del tipo "IonPac AG11-HC guard column". El contenido de sulfato de la muestra, se determinó como siendo de un 17,1%, los cual puede compararse con el contenido teórico de sulfato de un 17,6%, para un equivalente molar de ion sulfato por mol del compuesto de origen.

30 Ejemplo 17: Determinación del contenido de agua del hidrato

Se procedió a analizar una muestra del hidrato (forma hidratada) de la invención, mediante TGA, acoplado con análisis de IR, del material vaporizado, durante la pérdida de peso inicial. El trazo de TGA, muestra una pérdida de peso de un porcentaje del 3,2%, bajo una temperatura de 100°C , lo cual puede compararse con una pérdida teórica de peso de un porcentaje del 3,1%, para un monohidrato (forma monohidratada), del sulfato del compuesto 1. El espectro de IR, del material vaporizado, era consistente, con la referencia de espectro de IR del agua.

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

40 a. Preparación de membranas

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 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin y 800 $\mu\text{g/ml}$ de Geneticina en un incubador humidificado @, con un 5% de CO_2 , a una temperatura de 37°C . Se determinaron los niveles de expresión del receptor ($B_{\text{max}} \sim 2,0$ y $\sim 0,414 \text{ pmol/mg}$ proteína, respectivamente), mediante la utilización [^3H]-Diprenorfina (actividad específica $\sim 50 - 55 \text{ Ci/mmol}$), en un ensayo de unión de radioligandos membranarios.

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.

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 gránulos, se volvieron a suspender en Tampón de Ensayo (50mM ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etanosulfónico N-(2-hidroxiethyl)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico)(HEPES)), pH 7,4, y se homogenizaron en un disruptor del tipo Polytron sobre hielo. 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 20 minutos). Los gránulos finales, se lavaron una vez, mediante resuspensión en Tampón de Ensayo (equivalente de un matraz 1 T-225/1 ml 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 éstas se volvieran a necesitar.

5 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. Las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de -
10 80°C , hasta que éstas se volvieran a necesitar.

b. Ensayos de unión de radioligandos

15 Los ensayos de unión de radioligandos, se realizaron en una placa de ensayo de propileno, de pozos hondos, de 96 pozos, de 1,1 ml, del tipo Axygen, en un volumen total de ensayo de 200 μl , que contenía la cantidad apropiada de proteína membranaria (~ 3 , ~ 2 y ~ 20 mg para μ , 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 –
20 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 μ , delta, y kappa, respectivamente, y elevadas concentraciones del compuesto, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 10 μM - 100 μM .

25 Los datos de unión, se analizaron en un análisis de regresión no lineal, con un paquete de 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 en Prisma, a partir de los mejores valores de IC_{50} 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
30 resultados, se expresan como el logaritmo decimal negativo 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 μ , delta o kappa. La sal de sulfato del compuesto 1, exhibía un valor de pK_i de 9,9, en el receptor opioide μ .
35

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

40 En este ensayo, se procedió a determinar los valores de la potencia y de la 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 μ , humano.

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

45 Se procedió a preparar membranas del receptor opioide μ , humano (hMOP), bien ya fuere de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, o bien ya fuere comprándolas 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 H_2O 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
55 muestras individuales de alícuotos, para su almacenaje a una temperatura de -20°C .

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

60 El ensayo de intercambio de nucleótidos GTP-Eu, se llevó a cabo mediante la utilización del un equipo de ensayo, de unión, 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 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 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
65 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 µM 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 pulgadas de Hg, y se lavaron con unas 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 mediar la actividad intrínseca (IA), expresada como porcentaje, como el factor de relación del GTP-Eu unido, observado, para 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 = 100). La sal de sulfato del compuesto 1, demostró una

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 utilizaciones 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/kilogramo (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 asfisia 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 de un paquete informático de software del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se construyeron curvas 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. La sal de sulfato del compuesto 1, administrada oralmente, exhibía un valor ID₅₀ de 0,26 mg/kg y 0,53 mg/kg, en el modelo de vaciado gástrico.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una forma de sal cristalina, la cual es la sal del sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o un solvato de ésta.
- 2.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 1, en donde, la forma de sal cristalina, es una sal de sulfato cristalino.
- 10 3.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 2, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, que tiene uno o más picos de difracción, a valores de 2θ , seleccionados de entre 6,58±0,20, 7,52±0,20, 9,35±0,20, 14,69±0,20, 16,01±0,20, 17,45±0,20, 17,99±0,20, 18,62±0,20, 19,76±0,20, 21,11±0,20, 22,07±0,20, 23,18±0,20, 23,74±0,20, 24,56±0,20, 25,63±0,20, 26,45±0,20, 27,86±0,20, 28,31±0,20, 29,54±0,20, 30,59±0,20, 31,58±0,20, 33,89±0,20, y 36,02±0,20.
- 15 4.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 3, en donde, el modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, comprende dos o más picos de difracción, a valores de 2θ , seleccionados de entre 14,69±0,20, 16,01±0,20, 21,11±0,20, 22,07±0,20, y 23,18±0,20.
- 20 5.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 2, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, en el cual, las posiciones pico, se encuentran substancialmente en concordancia con las posiciones pico del modelo patrón que se muestra en la figura 1.
- 25 6.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 2, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un trazo de calorimetría de exploración diferencial, registrado a una tasa de calentamiento de 10° por minuto, la cual muestra un máximo, en el flujo de calor endotérmico, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 190°C hasta aproximadamente 205°C.
- 30 7.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 2, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un trazo de calorimetría de exploración diferencial, substancialmente en concordancia con el que se muestra en la figura 2.
- 35 8.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 1, en donde, la forma de sal cristalina, es un hidrato (forma hidratada) de un sal de sulfato.
- 9.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 8, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, que tiene uno o más picos de difracción, a valores de 2θ , seleccionados de entre 9,41±0,20, 9,98±0,20, 15,17±0,20, 16,70±0,20, 18,59±0,20, 19,46±0,20, 19,91±0,20, 20,63±0,20, 21,35±0,20, 21,89±0,20, 23,00±0,20, 24,20±0,20, 25,40±0,20, 26,03±0,20, 27,44±0,20, 28,46±0,20, 29,45±0,20, 31,22±0,20, 31,82±0,20, 33,17±0,20, 33,56±0,20 y 36,89±0,20.
- 40 10.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 9, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, que tiene uno o más picos de difracción, a valores de 2θ , seleccionados de entre 16,70±0,20, 18,59±0,20, 19,46±0,20, 20,19, 91±0,20, 23,00±0,20, y 24,20±0,20.
- 45 11.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 8, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un modelo patrón de difracción de rayos x, de la materia en polvo, en el cual, las posiciones pico, se encuentran substancialmente en concordancia con las posiciones pico del modelo patrón mostrado en la figura 4.
- 50 12.- La forma de sal cristalina de la reivindicación 8, en donde, la forma de sal cristalina, se caracteriza por un trazo de calorimetría de exploración diferencial, el cual se encuentra substancialmente en concordancia con el que se muestra en la figura 5.
- 55 13.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y las forma de sal cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 60 14.- Un procedimiento para preparar un sal de sulfato, cristalina, de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, comprendiendo, el procedimiento:
- (i) (a) poner en contacto un precursor protegido de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, en el cual, los grupos hidroxilo, se encuentran protegidos con ácido sulfúrico, para formar una primera mezcla de reacción;
- (b) aislar una sal de sulfato sólida, de grado intermediario, de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, a partir de la primera mezcla de reacción;
- (c) dispersar la sal de sulfato, sólida, de grado intermediario, en un diluyente que comprende metanol, para formar una segunda mezcla de reacción; y
- 65 (d) aislar la sal de sulfato cristalina, de la segunda mezcla de reacción; ó

(ii) (a) poner en contacto la 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida con ácido sulfúrico, para formar una mezcla de reacción, y
(b) aislar la sal de sulfato cristalina, de la mezcla de reacción; ó

5
(iii) (a) dispersar un hidrato cristalino de la sal de sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, en un diluyente que comprende metanol, para formar una mezcla de reacción; y
(b) aislar la sal de sulfato cristalina, de la mezcla de reacción.

10
15.- El procedimiento de la reivindicación 14, en donde, el precursor protegido de la etapa (i)(a), es una {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3,2.]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico.

15
16.- El procedimiento de la reivindicación 14 ó de la reivindicación 15, en donde, el diluyente que comprende metanol de la etapa (i)(c) ó de la etapa (iii)(a) comprende, adicionalmente, un porcentaje de hasta un 25% de agua.

17.- El procedimiento de la reivindicación 16, en donde, el diluyente que comprende metanol, comprende un porcentaje de agua comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 5% y un 15%.

20
18.- El aducto de bisulfito de éster bencílico del ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico.

19.- Una forma de sal cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.

25
20.- Uso de una forma de sal cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de una disfunción del intestino inducida por opioides, o del íleo post-operatorio, en un mamífero.

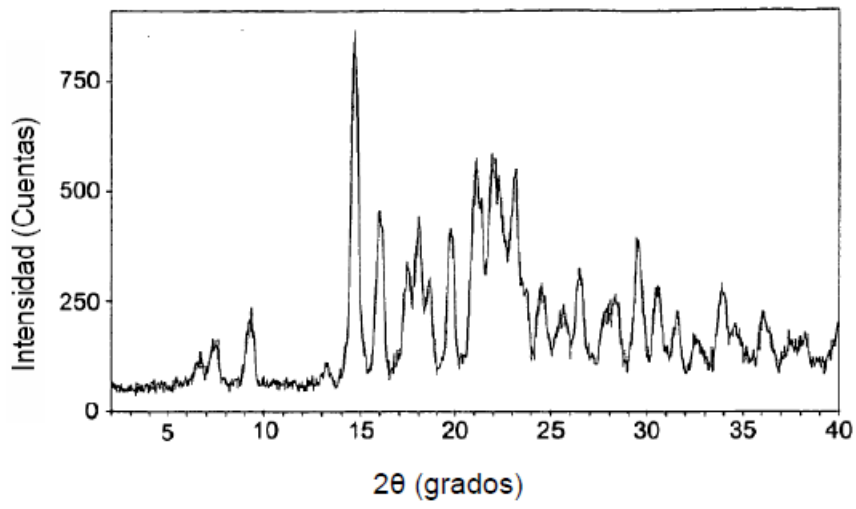


Figura 1

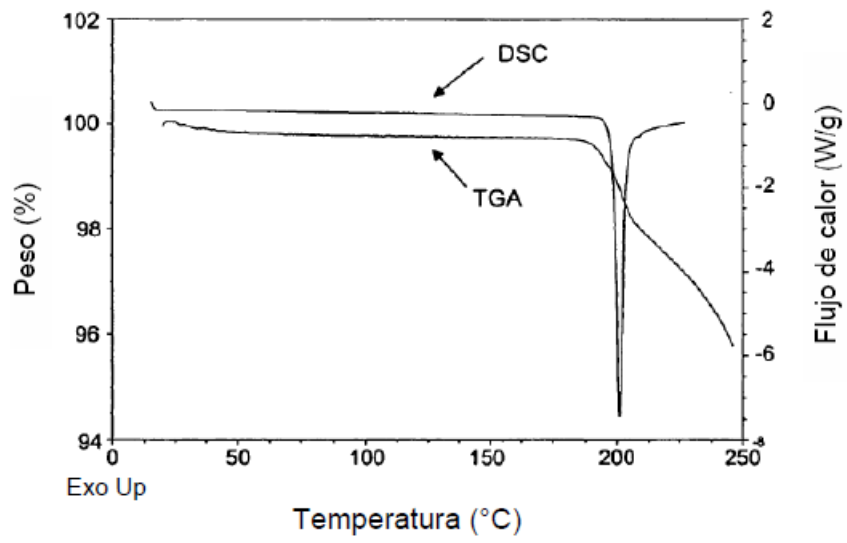


Figura 2

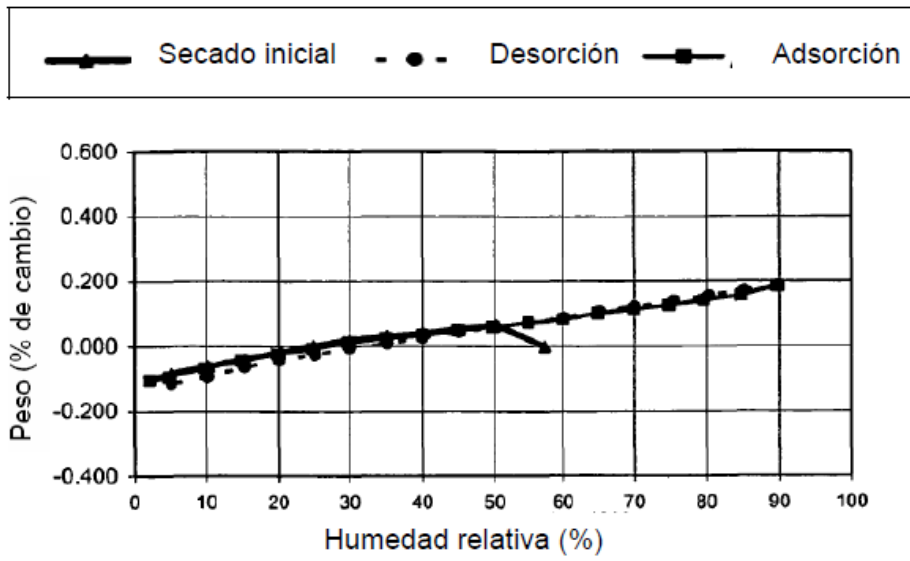


Figura 3

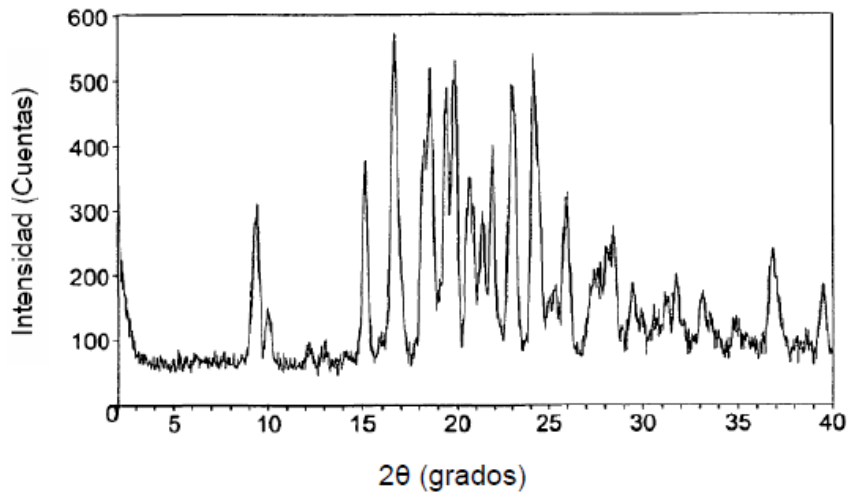


Figura 4

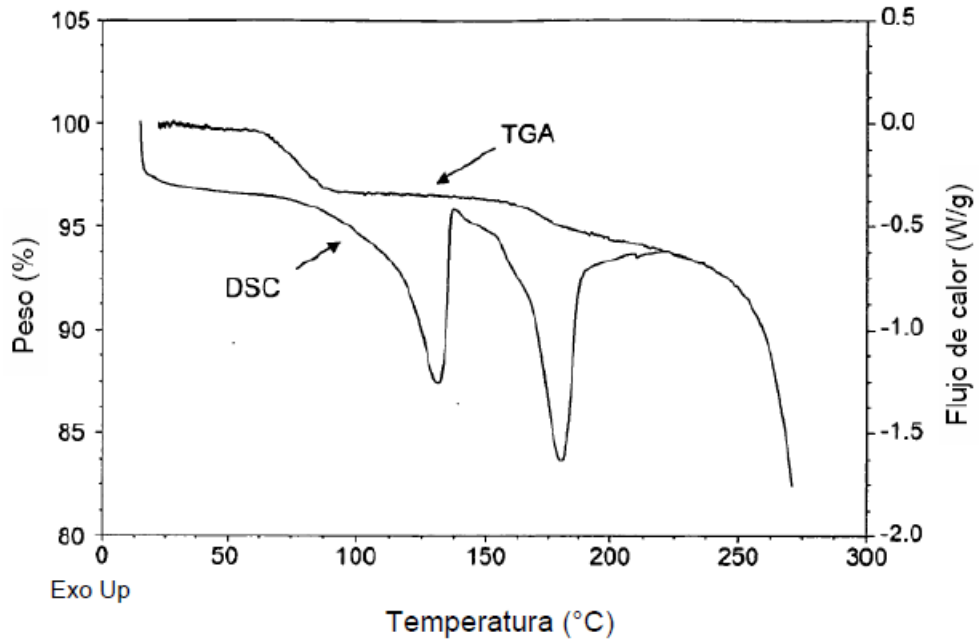


Figura 5

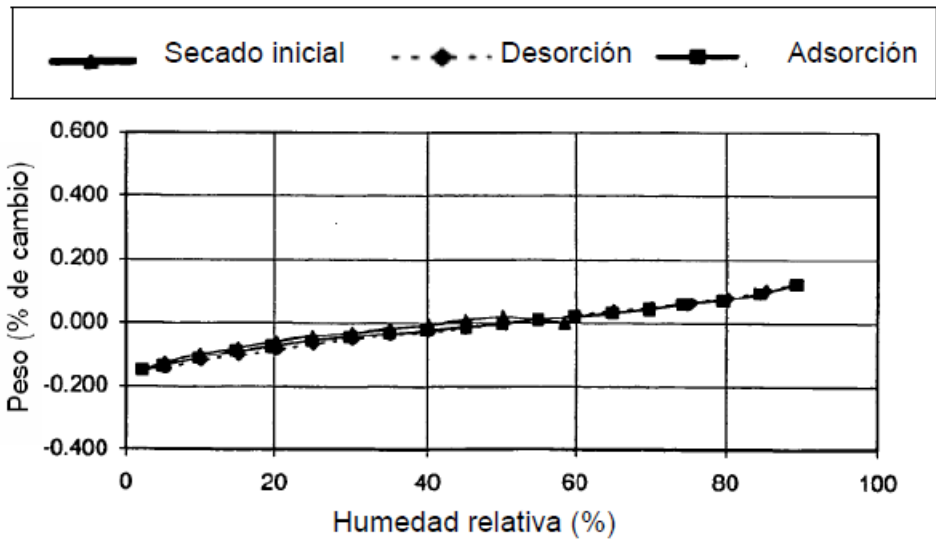


Figura 6