

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 648**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2008 E 08795602 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2183249**

54 Título: **Compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octil-2-hidroxibenzamida como antagonistas de receptores opioides mu**

30 Prioridad:

27.08.2007 US 966364 P
07.05.2008 US 51065

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SAITO, DAISUKE ROLAND;
LONG, DANIEL D.;
VAN DYKE, PRISCILLA;
CHURCH, TIMOTHY J.;
JIANG, LAN y
FRIEMAN, BRYAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 454 648 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octil-2-hidroxibenzamida como antagonistas de receptores opioides μ

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano que son útiles como antagonistas de receptores opioides μ . La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y que encuentran utilidad en procedimientos de uso de tales compuestos para tratar o mejorar afecciones médicas mediadas por actividad de receptores de opioides μ . Se proporcionan procedimientos e intermedios útiles para preparar tales compuestos.

10 Estado de la técnica

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

15 Los compuestos que funcionan como agonistas de receptores de opioides, de los que morfina es el ejemplo prototípico, son los pilares principales de terapia analgésica para el tratamiento de dolor de moderado a grave. Desafortunadamente, el uso de analgésicos opioides está a menudo asociado también con efectos adversos en el tracto gastrointestinal, llamados colectivamente disfunción intestinal inducida por opioides (OBD). OBD incluye síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico disminuido, dolor abdominal e incomodidad, hinchazón, náusea y reflujo gastroesofágico. Tanto los receptores de opioides centrales, como los periféricos, están probablemente implicados en la ralentización del tracto gastrointestinal después del uso de opioides. Sin embargo, la evidencia sugiere que los receptores de opioides periféricos en el tracto gastrointestinal son principalmente responsables de los efectos adversos de opioides en función GI.

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

30 De los tres subtipos de receptores de opioides principales, designados μ , delta y kappa, se piensa que los analgésicos opioides más usados clínicamente actúan por medio de la activación del receptor de opioides μ para ejercer analgesia y para alterar la motilidad GI. De acuerdo con ello, se espera que antagonistas de opioides selectivos de μ periféricamente sean útiles para tratar disfunción intestinal inducida por opioides. Agentes preferidos demostrarán unión significativa a receptores opioides μ *in vitro* y estarán activos *in vivo* en modelos animales GI.

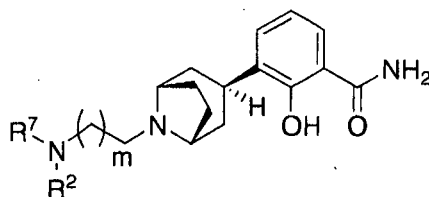
35 El íleo postoperatorio (POI) es un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal que tiene lugar después de cirugía abdominal o de otra cirugía. Los síntomas de POI son similares a aquellos de OBD. Además, dado que los pacientes quirúrgicos se tratan a menudo durante y después de la cirugía con analgésicos opioides, la duración de POI puede agravarse por la motilidad GI reducida con uso de opioides. Se espera que los antagonistas de opioides de μ útiles para tratar OBD sean beneficiosos en el tratamiento de POI.

Documentos WO 2004/089908, WO 2004/089909, Bioorg. and Med. Chem. Lett. 13, 2003, 1817-1820 y WO 2007/103187 describen diversos compuestos que tienen actividad farmacológica.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona compuestos novedosos que poseen actividad antagonista de receptor de opioides μ .

De acuerdo con ello, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R⁷ es hidrógeno o -CH₂-R¹;

R¹ es alquilo C₄₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, o fenilo, en el que cicloalquilo C₃₋₁₂ y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;

R² está seleccionado de -C(O)R³, -C(O)NHR⁴, -C(O)OR⁵, -S(O)₂R⁶ y -C(O)R⁸;

5 R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de -OR^a, -S(O)₂R^b y -C(O)R^c;

R⁴ y R⁵ están cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de -OR^a y -S(O)₂R^b;

R⁶ es alquilo C₁₋₃;

R⁸ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos halo,

10 R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R^b es alquilo C₁₋₃;

R^c está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y bencilo y

m es 1 o 2;

a condición de que cuando R⁷ es hidrógeno, R² es -C(O)R⁸; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La invención encuentra utilidad en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con actividad del receptor mu opioide, por ejemplo un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal tal como disfunción intestinal inducida por opioides e íleo postoperatorio, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación, es decir para estudiar sistemas biológicos o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. De acuerdo con ello, la invención encuentra utilidad en un procedimiento de uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra biológica o para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptor opioide de mu, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un sistema biológico o una muestra biológica con un compuesto de la invención y determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema biológico o en la muestra biológica.

30 En aspectos separados y distintos, la invención proporciona también procedimientos de síntesis e intermedios descritos en ellos, que son útiles para preparar compuestos de la invención.

La invención también proporciona un compuesto de la invención como se describe en el presente documento para usar en la terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o afección asociada con actividad de receptor de opioides mu, por ejemplo un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

35 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona antagonistas de receptor de opioides mu 8-azabicyclo[3.2.1]octano de fórmula (I), o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. Los siguientes sustituyentes y valores se desean para proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos de esta invención. Estos valores representativos se desean para definir adicionalmente tales aspectos y no se desean para excluir otros valores o para limitar el alcance de la invención.

40 En un aspecto específico, R⁷ es hidrógeno o -CH₂-R¹.

En otro aspecto específico, R⁷ es hidrógeno.

En un aspecto específico, R⁷ es -CH₂-R¹ en el que R¹ es alquilo C₄₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, o fenilo, en el que cicloalquilo C₃₋₁₂ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos halo.

45 En otro aspecto específico, R⁷ es -CH₂-R¹ en el que R¹ es alquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo, en el que cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro.

En otros aspectos específicos, R⁷ es -CH₂-R¹ en el que R¹ es alquilo C₄₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ en el que cicloalquilo C₃₋₆

está opcionalmente sustituido con uno o dos fluoro. Los grupos R^1 representativos en este aspecto incluyen, pero no se limitan a, 1-etilpropilo, terc-butilo, ciclopentilo; ciclohexilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 2,4-difluorofenilo y similares. En todavía otro aspecto, R^7 es $-\text{CH}_2\text{-}R^1$ en el que R^1 es 1-etilpropilo, terc-butilo, ciclohexilo, o 4,4-difluorociclohexilo.

5 En un aspecto específico, R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$.

En otro aspecto específico, R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$.

En otro aspecto específico, R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$.

En un aspecto específico, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$.

10 En un aspecto específico, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ en el que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$. En aún otro aspecto específico, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, en el que R^3 es alquilo C_{1-3} sustituido con uno o dos $-\text{OH}$ o con un $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Grupos R^2 representativos con este aspecto incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En otro aspecto específico más, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, en el que R^3 es alquilo C_{1-3} sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$.

15 En otro aspecto específico más, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ donde R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro y cloro.

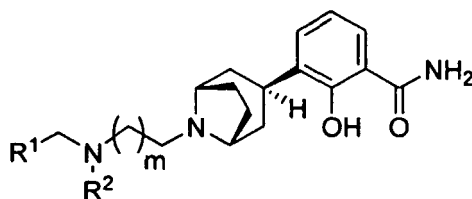
En un aspecto específico, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} . En otro aspecto específico más, R^a es hidrógeno o metilo. En todavía otro aspecto específico, R^a es hidrógeno.

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

20 En un aspecto específico, R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o bencilo. En otro aspecto específico, R^c es hidrógeno o bencilo.

En un aspecto específico, m es 1 o 2. En otro aspecto específico, m es 1.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



25 (Ia)

en la que:

R^1 es alquilo C_{4-10} , cicloalquilo C_{3-12} , o fenilo, en el que cicloalquilo C_{3-12} y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;

R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;

30 R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$ y

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$;

R^6 es alquilo C_{1-3} ;

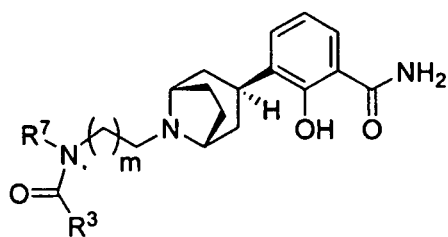
R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

35 R^b es alquilo C_{1-3} ; y

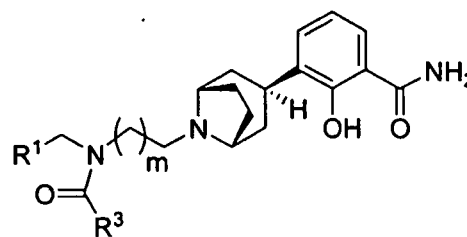
m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o (Ic):



(Ib)

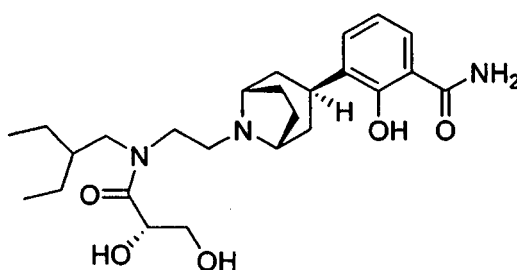


(Ic)

en las que R^1 , R^3 , R^7 y m toman cualquiera de los valores definidos anteriormente.

La invención proporciona adicionalmente los compuestos de ejemplos 1-26 en el presente documento.

5 La convención de denominación química usada en el presente documento está ilustrada por el compuesto de ejemplo 1:



que es 3-endo-(8-{2-(((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(2-etil-butil)amino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida. Alternativamente, usar las convenciones de la IUPAC según se implementan en el software AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto se denota 3-((1R,3R,5S)-8-{2-(((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(2-etil-butil)amino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida. Los nombres usados en el presente documento corresponden a la notación de la IUPAC con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido con respecto al grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano indicado específicamente. Todos los compuestos de la invención están en la orientación *endo*. Por conveniencia, como se usa en el presente documento, el término "8-azabicyclooctano" significa 8-azabicyclo[3.2.1]octano.

15 Además de la estereoquímica *endo* con respecto al grupo bicyclo, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral en los sustituyentes R^1 y R^3 . De acuerdo con ello, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros y mezclas enriquecidas en estereoisómeros de tales isómeros, a menos que se indique otra cosa. Cuando la estereoquímica de un compuesto se especifica, incluyendo tanto la orientación con respecto al grupo 8-azabicyclooctano como la quiralidad en un sustituyente R^1 y/o R^3 , se entenderá por aquellos expertos en la técnica, que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, dado que cualquier utilidad de la composición como un todo no se elimina por la presencia de tales otros isómeros.

Definiciones

25 Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

El término "alquilo" quiere decir un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina lo contrario, tales átomos contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo (n-Pr), isopropilo (i-Pr), n-butilo (n-Bu), sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2-propilpentilo.

El término "cicloalquilo" quiere decir un grupo carbocíclico monovalente saturado o parcialmente saturado que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se defina lo contrario, tales grupos cicloalquilo contienen típicamente desde 3 hasta 12 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo (c-propilo), ciclobutilo (c-butilo), ciclopentilo (c-pentilo), ciclohexilo (c-hexilo), cicloheptilo (c-heptilo), ciclooctilo (c-octilo), adamantilo, ciclohexenilo.

El término "halo" quiere decir fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "compuesto" quiere decir un compuesto que estaba preparado sintéticamente o que estaba preparado de cualquier otra manera, tal como por metabolismo *in vivo*.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" quiere decir una cantidad suficiente para llevar a cabo tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

5 El término "tratamiento" como se usa en el presente documento quiere decir el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye:

(a) evitar que ocurra la enfermedad, el trastorno, o la afección médica, por ejemplo, tratamiento profiláctico de un paciente;

10 (b) mejorar la enfermedad, el trastorno, o la afección médica, es decir, eliminar o causar regresión de la enfermedad, el trastorno o la afección médica en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;

(c) suprimir la enfermedad, el trastorno, o la afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad, el trastorno o la afección médica en un paciente; o

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

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

20 Las sales derivados de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, adípico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico.

25 El término "grupo amino-protector" quiere decir un grupo protector adecuado para evitar reacciones indeseadas en un nitrógeno de amino. Los grupos amino-protectores representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como terc-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetiloxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBDMS).

30 Procedimientos de síntesis generales

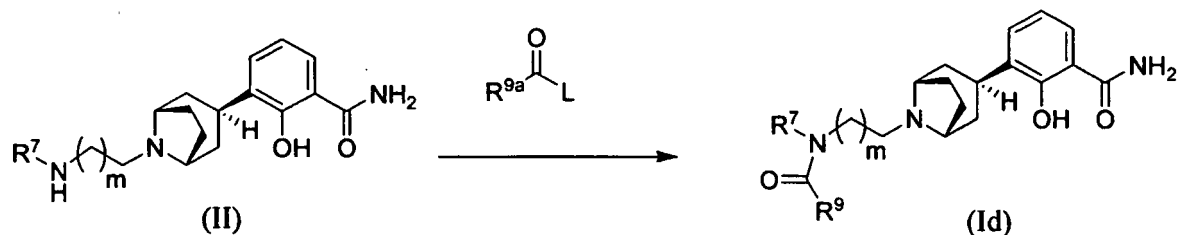
Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque se ilustra un aspecto particular de la presente invención en los esquemas más adelante, aquellos expertos en la técnica reconocerán que todos los aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos en el presente documento o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por aquellos expertos en la técnica. Se apreciará también que donde se dan las condiciones de procedimientos típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos de reacción, proporciones molares de reactivos de reacción, disolventes de reacción, presiones de reacción, etc.), se pueden usar también otras condiciones de procedimientos a menos que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares usados o con el disolvente usado, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será patente para aquellos expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como condiciones adecuadas para protección y desprotección, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999 y referencias citadas en ello.

45 En un procedimiento de síntesis, los compuestos de la invención de fórmula (Id), en los que R^2 se define como $-C(O)R^3$ o $-C(O)R^8$, se preparan como se ilustra en el esquema A. (Los sustituyentes y variables mostrados en los siguientes esquemas tienen las definiciones proporcionadas anteriormente a menos que se indique lo contrario).

50

Esquema A



En el Esquema A, R^9 representa R^3 o R^8 , R^{9a} representa R^3 , una forma protegida de R^3 , o R^8 y L representa un grupo saliente, tal como cloro, o $R^{9a}C(O)-L$ representa un ácido carboxílico o una sal de carboxilato. Por ejemplo, para preparar un compuesto en el que R^3 es $-CH_2OH$, un reactivo útil es cloruro de acetoxiacetilo, en el que R^{9a} es $-CH_2OC(O)CH_3$ y L es cloro. Cuando R^{9a} es una forma protegida de R^3 , la reacción también incluye una etapa de desprotección, que no se muestra.

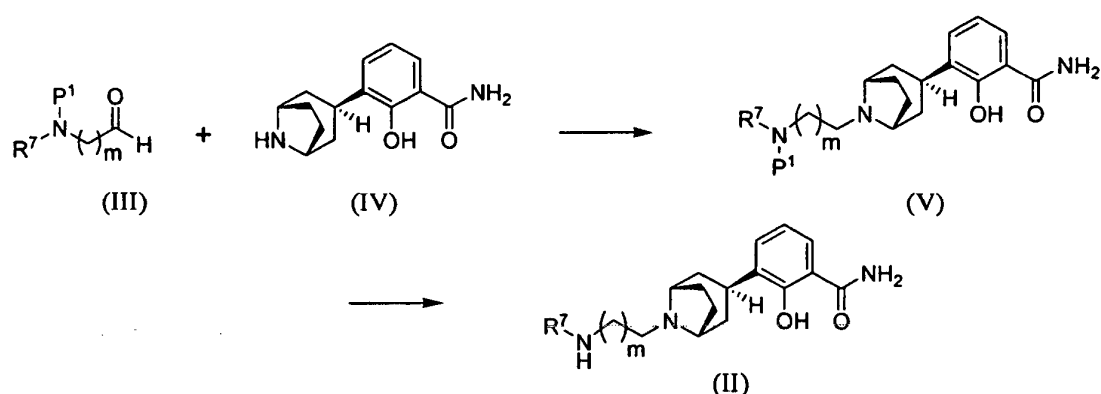
Las condiciones de reacción óptimas para la reacción de Esquema A pueden variar dependiendo de las propiedades químicas del reactivo $R^{9a}C(O)-L$, como se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando L es un grupo saliente de halo, tal como cloro, la reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto el intermedio (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de fórmula $R^{9a}C(O)-L$ en un diluyente inerte, tal como diclorometano. Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 equivalentes de base, tales como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina. Diluyentes inertes adecuados también incluyen 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahydrofurano, dimetilacetamida y similares. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $30\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente un cuarto de hora a aproximadamente 16 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Cuando el reactivo $R^{9a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato, la reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto el intermedio (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes del ácido $R^{9a}C(O)OH$ o la sal de carboxilato, por ejemplo, $R^{9a}C(O)OLi$, en un diluyente inerte, opcionalmente en presencia de un exceso de base, tanto como se describe anteriormente, como en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de un agente de activación tal como N,N-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 16 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Los compuestos de la invención en los que R^2 es $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, o $S(O)_2R^6$ se pueden preparar por procedimientos similares usando reactivos $R^4-N=C=O$, $R^5OC(O)-L'$ y $R^6-S(O)_2-L'$, respectivamente, donde L' representa un grupo saliente halo, en lugar de $R^{9a}C(O)-L$.

Un procedimiento general para la preparación de un intermedio de fórmula (II) se ilustra en el esquema B.

Esquema B



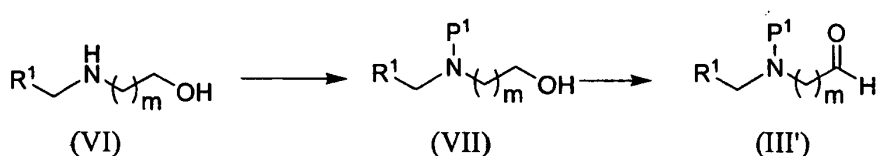
en las que P^1 representa un grupo amino-protector. En el esquema B, el intermedio (IV) se N-alquila por reducción por reacción con el aldehído (III) para proporcionar intermedio (V) protegido. La reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto el intermedio (IV) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un aldehído de fórmula (III) en un diluyente inerte adecuado, tal como diclorometano, en presencia de entre

aproximadamente 0,9 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora a aproximadamente 3 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Agentes reductores típicos incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. El producto (V) se aísla por medios convencionales. La desprotección de (V) usa procedimientos estándar. Por ejemplo, cuando el grupo protector P¹ es Boc, (V) se trata típicamente con un ácido, tal como ácido trifluoroacético para proporcionar intermedio (II). Cuando el grupo protector es benciloxicarbonilo (Cbz), (V) puede desprotegerse por hidrogenación catalítica, con, por ejemplo, un hidróxido de paladio en catalizador de carbono.

5 El producto (V) se aísla por medios convencionales. La desprotección de (V) usa procedimientos estándar. Por ejemplo, cuando el grupo protector P¹ es Boc, (V) se trata típicamente con un ácido, tal como ácido trifluoroacético para proporcionar intermedio (II). Cuando el grupo protector es benciloxicarbonilo (Cbz), (V) puede desprotegerse por hidrogenación catalítica, con, por ejemplo, un hidróxido de paladio en catalizador de carbono.

10 Un procedimiento ejemplar para la preparación de intermedios de fórmula (III') donde R⁷ es -CH₂-R¹ se ilustra en el Esquema C:

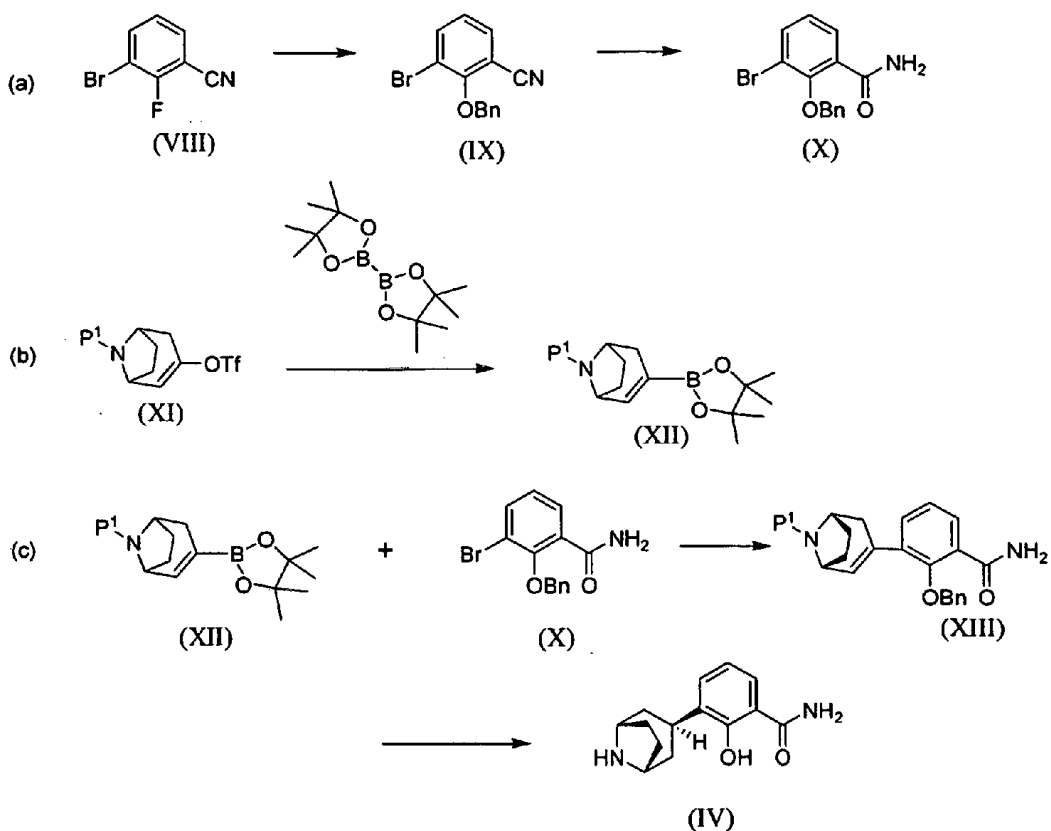
Esquema C



15 en las que todas las variables toman los valores definidos anteriormente. Primero, se añade un grupo amino-protector intermedio (VI) por procedimientos convencionales para formar intermedio (VII), que se oxida, por ejemplo, en presencia de un complejo de trióxido de azufre piridinio para proporcionar una interfase de fórmula (III').

El intermedio (VI) 8-azabicyclooctil-2-hidroxi-benzamida (IV) se puede preparar por el acoplamiento de Suzuki del boronato de vinilo bicíclico (XII) con la benciloxi-bromo-benzamida (X) como se muestra en la etapa (c) del Esquema D más adelante.

Esquema D

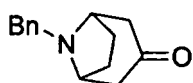


20 El intermedio de benzamida (X) se puede preparar a partir de 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (VIII) por la vía mostrada en la etapa (a) en la que (VIII) se convierte primero a intermedio (IX), donde Bn denota el grupo protector bencilo, en reacción con alcohol bencilico. El nitrilo (IX) se hidroliza después a la amida correspondiente para proporcionar intermedio (X). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo poniendo en contacto (IX) con un exceso de agua en

presencia de un catalizador de dialquil-fosfonita de platino, llamado comúnmente catalizador de Parkin. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura de reflujo durante aproximadamente 2 a aproximadamente 20 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

5 El bonorato de vinilo bicíclico (XII) se puede preparar por reacción del intermedio (XI) bicicloocteno protegido, donde P¹ representa un grupo amino-protector, típicamente Boc o bencilo y -OTf representa trifluorometanosulfonato (comúnmente triflato) con bis(pinacolato)diboro como se muestra en la etapa (b). La reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto (XII) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl₂) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80 °C durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

El intermedio (XI) de bicicloocteno protegido usado en la etapa (b), donde P¹ es bencilo, se prepara convenientemente a partir de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona:



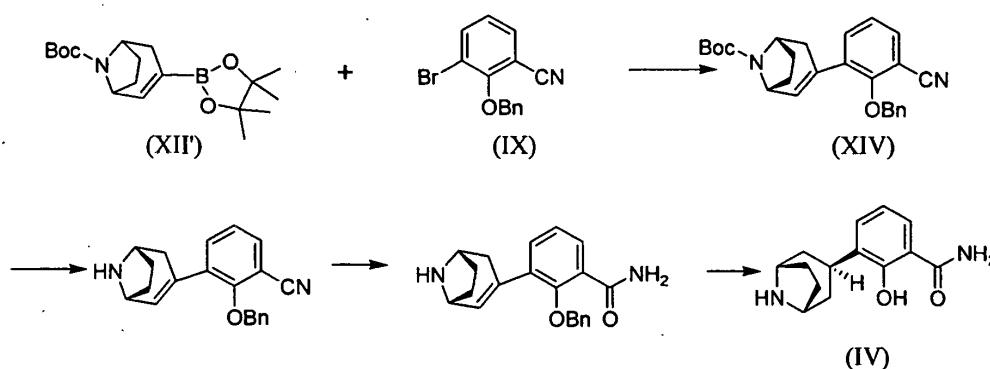
15 poniendo en contacto la octanona con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) y entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente -20 y aproximadamente -10 °C durante entre aproximadamente media hora 4 y aproximadamente dos horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

20 Para preparar intermedio (XI) en el que P¹ es Boc, la octanona protegida por bencilo se convierte primero a la forma protegida por Boc por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo (comúnmente BoC₂O) e hidrogenación catalítica. La octanona Boc-protegida se hace reaccionar después con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) y base como se describe anteriormente. La reacción del intermedio Boc se lleva a cabo típicamente a una temperatura, menos de aproximadamente -70 °C, durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Finalmente, el vinilboronato bicíclico (XII) y el intermedio benzamida (X) se acoplan proporcionando el intermedio protegido (XIII), que se reduce y desprotege en una o más etapas, proporcionando el intermedio de 8-azabicyclooctil-2-hidroxi-benzamida (IV). La reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto (XII) con aproximadamente 1 equivalente de intermedio (X) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina-paladio (II) (PdCl₂(PPh₃)₂). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura de reflujo durante entre aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Cuando P¹ es Boc, típicamente, el grupo protector Boc se elimina primero por tratamiento convencional con ácido trifluoroacético y después el bicicloocteno se reduce y desprotege simultáneamente por hidrogenación catalizada por paladio. Cuando se usa un grupo bencilo protector para P¹, la reducción de doble enlace y la eliminación de ambos grupos bencilo puede llevarse a cabo en una única etapa de hidrogenación.

Un procedimiento alternativo para la preparación de intermedio (IV) usando intermedio protegido por Boc (XII') se ilustra en el Esquema E:

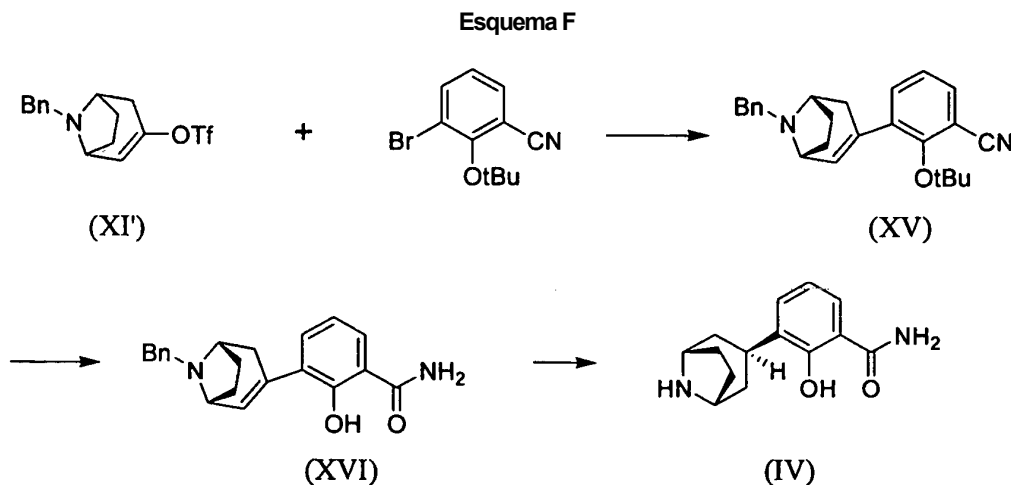
Esquema E



40 en el que el orden de acoplamiento de Suzuki y la conversión de nitrilo a amida está invertida. Como se muestra en el

Esquema E y como se describe en los ejemplos más adelante, el intermedio 2-benciloxi-3-bromo-benzonitrilo (IX) está acoplado al bonorato bicíclico (XII') para formar intermedio de nitrilo (XIV). En etapas subsiguientes, el grupo Boc se desprotege del intermedio de nitrilo, el grupo ciano se hidroliza y finalmente el enlace doble se reduce y el grupo bencilo se retira para formar la 2-hidroxibenzamida (IV).

5 Otro procedimiento alternativo adicional de preparación de intermedio (IV) se ilustra en el esquema F:



Primero, el intermedio bicicloocteno bencil-prottegido (XI') se hace reaccionar con 2-butoxi-3-bromo-benzonitrilo, el análogo butoxi de intermedio (IX) para formar el intermedio de nitrilo (XV). La reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto el intermedio (XI') con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes de 2-butoxi-3-bromo-benzonitrilo en un diluyente interno, tal como tetrahidrofurano, en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio y un catalizador de metales de transición. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura de reflujo durante aproximadamente media hora a aproximadamente tres horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El intermedio (XV) se somete a reflujo en una solución ácida para hidrolizar simultáneamente el grupo ciano a la amida y para retirar el grupo hidroxi-protector terc-butilo para proporcionar intermedio (XVI). Finalmente, (XVI) se convierte al producto de benzamida (IV), en una etapa individual, por reacción con entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 equivalentes de formiato de amonio, en presencia de un catalizador de paladio, que reduce simultáneamente el bicicloocteno y elimina el grupo amino-protector bencilo.

20 Detalles adicionales respecto a condiciones de reacción específicas y a otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos se describen en los ejemplos más adelante.

De acuerdo con ello, en un aspecto de procedimiento, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id), o una sal o derivado protegido de los mismos, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula $R^{9a}C(O)-L$ y opcionalmente retirar un grupo protector, para proporcionar un compuesto de fórmula (Id), o una sal o derivado protegidos del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (IV), en los que las variables R^7 y m toman cualquiera de los valores descritos en aspectos de la invención divulgados anteriormente.

Composiciones farmacéuticas

30 Los compuestos 8-azabicyclooctano-2-hidroxibenzamida de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable incluyendo, pero no limitada a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluyendo transdérmico) y parenteral.

De acuerdo con ello, en uno de sus aspectos de composición, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea. Cuando se discuten las composiciones, el "compuesto de la invención" puede referirse en el presente documento como el "agente activo". Como se usa en el presente documento, el término "compuesto de la invención" se desea para incluir compuestos de fórmula (I) así como las especies incorporadas en fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). "Compuesto de la invención" incluye, además, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del compuesto a menos que se indique lo contrario.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, tales composiciones farmacéuticas contendrán desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 95 % en peso del agente activo; preferentemente, desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 70 % en peso; y más preferentemente desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 60 % en peso del agente activo.

Cualquier vehículo o excipiente convencional se puede usar en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente en particular, o de combinaciones de vehículos o excipientes en particular, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar un paciente en particular o un tipo de afección médica o estado morbooso en particular. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración se conoce bien dentro del alcance de aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los vehículos o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y cols., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como acetato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógeno, solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o juntando completamente e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes adicionales. La mezcla combinada uniformemente resultante puede después conformarse o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipo convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria." hace referencia a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificación a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares, o envases unitarios adecuados para administración parenteral.

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

Cuando estén concebidas para una administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio. Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosificación sólidas pueden comprender también: cargas o expansores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o almidón de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes de solución retardante, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como arcilla de caolín y/o arcilla de bentonina; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; y antioxidantes solubles en aceites, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico. Agentes de revestimiento para comprimidos,

cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato de polivinilo, ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimetilato acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse también para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variantes; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden formularse de tal modo que liberen el ingrediente activo solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

15 Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas pueden comprender típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (especialmente, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, ésteres de polioxietileno sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

25 Los compuestos de esta invención pueden administrarse también parenteralmente (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea intramuscular o intraperitoneal). Para administración parenteral, el agente activo se mezcla típicamente con un vehículo adecuado para administración parenteral incluyendo, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de peso molecular bajo tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes tamponantes o agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden volverse estériles por el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación, o calor.

30 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para administración por inhalación. Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación estarán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administraron generalmente usando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medidas, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

40 Cuando se administran por inhalación usando un contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el ingrediente activo y un propulsor adecuado, tal como diclorometano, triclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (fabricado, por ejemplo, de gelatina) comprendiendo un compuesto de la invención y un polvo adecuado para usar en un inhalador de polvo. Las bases de polvo adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

45 Los compuestos de la invención también se pueden administrar transdérmicamente usando sistemas de administración y excipientes transdérmicos. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares y se incorporan en un parche o sistema de administración similar. Excipientes adicionales que incluyen agentes de gelificación, emulsionantes y tampones, se pueden usar en tales composiciones transdérmicas si se desea.

50 Si se desea, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos específicos. En esta realización, un compuesto de esta invención bien se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico para formar una composición que comprenda ambos agentes; o bien cada agente está presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultánea o secuencialmente.

55 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I puede combinarse con el segundo agente terapéutico usando procedimientos convencionales y equipo para formar una composición que comprende un compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, los agentes terapéuticos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan o se juntan típicamente para crear una mezcla física, La mezcla física se administra después en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualquiera de las vías descritas anteriormente. Alternativamente, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de administración al paciente. En esta realización, los

agentes no están mezclados físicamente conjuntamente antes de la administración pero se administran simultáneamente o a tiempos separados como composiciones separadas. Tales composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse conjuntamente como un kit. Los dos agentes terapéuticos en el kit pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración.

5 Cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la presente invención puede usarse como el segundo agente terapéutico. En particular, los agentes procinéticos que actúan por medio de mecanismos distintos del antagonismo de receptor mu opioide se pueden usar en combinación con los presentes compuestos. Por ejemplo, los agonistas de receptores de 5-HT₄, tales como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-acetilpiperazin-1-il) etil]}\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida de 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[(R)\text{-}2\text{-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]}\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico y éster metílico del ácido 4-(4-[[2-isopropil-1H-benzimidazol-4-carbonil]amino]metil)piperidin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como el segundo agente terapéutico.

15 Agentes procinéticos útiles adicionales y otros agentes para trastornos gastrointestinales incluyen, pero no se limitan a, agonistas de receptores de 5-HT₃ (por ejemplo pumosestrag), antagonistas de receptores 5-HT_{1A} (por ejemplo AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ejemplo PD-217014), abridores de canales de cloro (por ejemplo lubiprostona), antagonistas de dopamina (por ejemplo itoprida, metaclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (por ejemplo baclofeno, AGI 006), agonistas de opioides kappa (por ejemplo asimadolina), antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (por ejemplo acotiamida), agonistas de motilina (por ejemplo mitemcinal), activadores de guanilato ciclasa (por ejemplo MD-1100) y agonistas de grelina (por ejemplo Tzp 101, RC 1139).

20 Además, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes terapéuticos opioides. Tales agentes opioides incluyen, morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxycodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y heroína.

25 Se conocen en la técnica numerosos ejemplos adicionales de tales agentes terapéuticos y se pueden emplear cualesquiera agentes terapéuticos conocidos en combinación con los compuestos de esta invención. El/los agente(s) secundario(s), cuando está(n) incluido(s), está(n) presente(s) en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir en cualquier cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministran con un compuesto de la invención. Dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención están típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

30 De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

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

35 Un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (200 g) y estearato de magnesio (10 g) se mezclan completamente. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

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

40 Un compuesto de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) están completamente mezclados y después se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 45 de los Estados Unidos. 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 administración oral

45 Un compuesto de la invención (10 mg), monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y polvo de almidón (250 mg) se mezclan completamente y después se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: comprimidos para administración oral

50 Un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 45 de los Estados Unidos y se mezclan completamente. Una solución de polivinilpirrolidona (al 10 % en peso en agua, 4 mg) se mezcla con los polvos resultantes y esta mezcla se hace pasar después a través de un tamiz de malla del número 14 de los Estados Unidos. Los gránulos así producidos se secan a 50-60 °C y se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 18 de los Estados Unidos. El almidón de carboximetil sodio (4.5 mg), el estearato de magnesio (0,5 mg) y el talco (1 mg), que se ha hecho pasar a través de un tamiz de malla del número 60 de los Estados Unidos, se añaden después a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se prensa en una máquina de comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

Ejemplo de formulación E: comprimidos para administración oral

Un compuesto de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) se mezclan completamente y después se prensan para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

5 **Ejemplo de formulación F: comprimidos marcados individualmente para administración oral**

Un compuesto de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan completamente y después se prensan para formar comprimido marcado individualmente (215 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación G: suspensión para administración oral

10 Los siguientes ingredientes se mezclan completamente para formar una suspensión para administración oral conteniendo 100 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión.

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

Ejemplo de formulación H: composición de polvo seco

15 Un compuesto micronizado de la invención (1 mg) se mezcla con lactosa (25 mg) y después se carga en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J: formulación inyectable

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

20 Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir base libre, sal farmacéutica, o solvato) que es adecuada para el modo particular de administración, se puede usar en las composiciones farmacéuticas discutidas anteriormente.

Utilidad

25 Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la invención son antagonistas en el receptor de opioides mu y por lo tanto se espera que sean útiles para tratar afecciones médicas mediadas por receptores opioides mu o asociadas con actividad receptora de opioides mu, es decir afecciones médicas que se mejoran por tratamiento con un antagonista de receptor de opioides mu. En particular, los compuestos de la invención se espera que sean útiles para tratar efectos adversos asociados con uso de analgésicos opioides, es decir síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico disminuido, dolor abdominal, hinchazón, náuseas y reflujo gastroesofágico, llamados colectivamente disfunción del intestino
30 inducida por opioides. Los antagonistas de receptor de opioides mu de la invención se espera también que sean útiles para tratar íleo postoperatorio, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal que tiene lugar después de cirugía abdominal o de otra cirugía. Además, se ha sugerido también que los compuestos antagonistas de receptores

opioides mu se pueden usar para revertir nauseas y vómitos inducidos por opioides. Además, aquellos antagonistas de receptores opioides mu que presentan alguna penetración central pueden ser útiles en el tratamiento de dependencia de, o adicción a, fármacos narcóticos, alcohol, o juego, o en evitar, tratar, y/o mejorar obesidad.

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

10 En un aspecto, por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un procedimiento de motilidad incrementada del tracto gastrointestinal en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

15 Cuando se usan para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal o de otras afecciones mediadas por receptores opioides mu, los compuestos de la invención se administrarán típicamente oralmente en una dosis diaria individual o en dosis múltiples por día, aunque se pueden usar otras formas de administración. Por ejemplo, particularmente cuando se usan para tratar íleo postoperatorio, los compuestos de la invención se pueden administrar parenteralmente. La cantidad del compuesto administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se determinará típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluidas la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

20 Las dosis adecuadas para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por receptores opioides mu variarán desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un ser humano promedio de 70 kg, esto debería ser desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día de agente activo.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar disfunción del intestino inducida por opioides. Cuando se usan para tratar disfunción del intestino inducida por opioides, los compuestos de la invención se administrarán típicamente oralmente en una dosis diaria individual o en dosis múltiples por día. Preferentemente, la dosis para tratar disfunción intestinal inducida por opioides variará desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar íleo postoperatorio. Cuando se usan para tratar íleo postoperatorio, los compuestos de la invención se administrarán típicamente oralmente o intravenosamente en una dosis diaria individual o en dosis múltiples por día. Preferentemente, la dosis para tratar íleo postoperatorio variará desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día.

35 Los antagonistas de receptores opioides mu de la invención se administran opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico u otros agentes terapéuticos, en particular, en combinación con agentes procinéticos que actúan por medio de mecanismos no de opioides de mu. De acuerdo con ello, los procedimientos y composiciones descritos anteriormente pueden comprender adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

40 Además, los compuestos de la invención son también útiles como herramientas de investigación o como sistemas biológicos de estudio o como muestras que tienen receptores opioides mu, o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptores de opioides mu. Cualquier sistema biológico adecuado o muestra biológica adecuada que tenga receptores opioides mu se puede emplear en tales estudios que pueden llevarse a cabo bien *in vitro* o bien *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de poner en contacto un sistema biológico o una muestra biológica que comprende un receptor opioide mu con un compuesto de la invención se determinan usando procedimientos convencionales y equipo convencional, tal como describe en ensayo de unión a radioligandos y en el ensayo funcional descrito en el presente documento o en otros ensayos funcionales conocidos en la técnica. Tales ensayos funcionales incluyen, pero no se limitan a, cambios mediados por ligandos en adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMPC), cambios mediados por ligando en actividad de la enzima adenililciclasa, cambios mediados por ligando en incorporación de análogos de guanosina trifosfato (GTP), tales como [³⁵S]GTPγS (guanosa 5'-O-(γ-tio)trifosfato) o GTP-Eu, en membranas aisladas por medio de intercambio catalizado por medio de receptores de análogos de GTP por análogos de GDP y cambios mediados por ligandos en iones de calcio intracelulares. Una concentración adecuada de un compuesto de la invención para tales estudios varía típicamente desde

50

55 aproximadamente 1 nanomolar hasta aproximadamente 500 nanomolar.

Cuando se usan compuestos de la invención como herramientas de investigación para descubrir compuestos novedosos que tienen actividad de receptores de opioides mu, la unión o los datos funcionales para un compuesto de prueba se comparan con la unión de receptores de opioides mu o los datos funcionales para un compuesto de la

invención para identificar compuestos de prueba que tienen actividad de unión superior o actividad funcional superior, si hay alguno. Este aspecto de la invención puede incluir tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como los análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés.

5 Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de la invención presentan unión potente a los receptores de opioides μ y poco o ningún agonismo en ensayos funcionales de receptores μ . Por lo tanto, los compuestos de la invención son potentes antagonistas de los receptores de opioides μ . Adicionalmente, los compuestos de la invención han demostrado predominantemente actividad periférica en comparación con actividad del sistema nervioso central en modelos animales. Por lo tanto, se puede esperar que estos compuestos reviertan reducciones inducidas por opioides en motilidad de GI sin interferir con los efectos centrales beneficiosos de analgesia.
10 Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, se pueden demostrar usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Se describen ensayos representativos en detalle adicional en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención. En los ejemplos más adelante, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas no definidas más adelante tienen sus significados generalmente aceptados.

	AcOH	= ácido acético
	Boc	= terc-butiloxycarbonilo
	(Boc) ₂ O	= dicarbonato de di-terc-butilo
20	DCM	= diclorometano
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EtOAc	= acetato de etilo
25	EtOH	= etanol
	HATU	= hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano

30 Los reactivos (incluyendo aminas secundarias) y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se corrieron en atmósfera de nitrógeno, salvo que se indique lo contrario. La progresión de las mezclas de reacción se controló por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución analítica (HPLC analítica) y espectrometría de masas, los detalles de los cuales se dan más adelante y por separado en ejemplos específicos de reacciones. Las mezclas de reacción se procesaron según se describe específicamente en cada reacción; se purificaron comúnmente por extracción y otros procedimientos de purificación tales como temperatura y cristalización y precipitación. Además, las mezclas de
35 reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa: un protocolo general se describe más adelante. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masas y por espectrometría de RMN de ¹H. Para medida de RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃, o DMSO-d₆) y espectros de RMN de ¹H se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) según condiciones de observación convencionales. La identificación por espectrometría de masas de compuestos se
40 llevó a cabo por un procedimiento de ionización por electropulverización (ESMS) con un instrumento modelo API 150 EX de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento modelo 1200 LC/MSD de Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1: 2-benciloxi-3-bromobenzonitrilo

45 A un matraz conteniendo hidruro de sodio (1,44 g, 60,0 mmol) suspendido en DMF (60 ml, 800 mmol) a 0 °C se añadió alcohol bencilico (6,21 ml, 60,0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10,0 g, 50,0 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se suspendió con acetato de etilo:hexanos
50 (1:3; 50 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora, se filtró y se secó. Las aguas madres se concentraron y se recrystalizaron. Los cristales se combinaron y se secaron al vacío dando el compuesto del título (10,3

g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 8,04 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H).

Preparación 2: 2-benciloxi-3-bromobenzamida

5 El producto de la Preparación 1 (10,3 g, 0,0357 mol) se disolvió en etanol (20 ml, 0,4 mol), agua (3,2 ml, 0,18 mol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 mol), se añadió hidrido(ácido dimetilfosfonioso-kP)[bis(dimetilfosfinito-kP)de hidrógeno]platino (II) (30 mg, 0,00007 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. A la solución caliente se le añadió agua (~ 25 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, se disolvieron en acetato de etilo, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando un sólido (9,1 g). El filtrado inicial se evaporó a ~ 30 ml y se enfriaron a 0 °C durante 2 h. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron proporcionando producto adicional (1,65 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (a, 1H) 7,71 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (a, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,8Hz, 1H), 4,96 (s, 1H).

Preparación 3: éster terc-butílico del ácido 3-trifluorometanosulfonilo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico

15 [114] Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (15,8 g, 70,0 mmol) y THF (150 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota hexametildisilazano de sodio 1,0 M en THF (84 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) (25,0 g, 70,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La solución se calentó a temperatura ambiente, se añadió NaOH 1,0 N (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se evaporaron aproximadamente 75 ml de disolvente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo:hexanos (100 ml:100 ml) y agua (100 ml), se extrajo y se lavó con NaOH 1,0 N (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con solución de de NaCl saturada (200 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (18,2 g) como un aceite oscuro, que se usó sin purificación adicional.

25 Preparación 4: éster terc-butílico del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico

30 El producto de la Preparación 3 (7,65 g, 0,0214 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (75 ml, 0,96 mol). A la mezcla de reacción se añadió bis(pinacolato)diboro (5,71 g, 0,0225 mol) y acetato de potasio (6,30 g, 0,0642 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,5 g, 0,8 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II), formando un complejo con diclorometano (1:1) (0,5 g, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se agitó a 80 °C durante toda una noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo (al 5-10 %) en hexanos dando el compuesto del título (4,2 g) como un aceite.

Preparación 5: 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

35 a. 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-benciloxibenzamida (A) y 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-hidroxibenzamida (B)

40 A un matraz se añadió 2-benciloxi-3-bromobenzamida (1,60 g, 5,23 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico (1,75 g, 5,23 mmol), THF (30 ml), carbonato de sodio 2,0 M en agua (10,4 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paldio (II) (92 mg, 0,13 mmol). Se purgó con nitrógeno la mezcla resultante, se calentó a reflujo durante toda una noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después, se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. A la mezcla de reacción se añadió DCM (10 ml) y TFA (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando una mezcla de los compuestos del título como sus sales de TFA. (A): (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 335,17; hallado 336,0; (B): (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₆N₂O₂, 245,12; hallado 245,6.

45 b. 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

50 A un matraz en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/al 10 %/C (0,1:0,9, paladio:negro de carbón, 0,040 g). Se añadió el producto de la etapa anterior, sal de TFA de 3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-benciloxibenzamida (0,400 g, 0,892 mmol) y sal de TFA de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-hidroxibenzamida (0,220 g, 0,614 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante toda una noche, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA (0,346 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₈N₂O₂, 247,14; hallado 247,2.

Preparación 6: 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

a. éster terc-butílico del ácido 3-(2-benciloxi-3-cianofenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico

A un matraz se añadió 2-benciloxi-3-bromobenzonitrilo (1,29 g, 4,47 mmol), éster terc-butílico del ácido

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico (1,50 g, 4,47 mmol) y THF (30 ml), carbonato de sodio 2,0 M en agua (8,95 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (78 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a reflujo durante toda una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La solución de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con acetato de etilo en hexanos (al 0-50 %) dando producto parcialmente purificado (1,2 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₆H₂₈N₂O₃ 416,21; (-terc-butilo 361,2); hallado 361; (-Boc 317,2); hallado 317.

b. 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-benciloxibenzamida

Al producto de la etapa anterior (1,20 g, 0,00287 mol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró, se diluyó con etanol (2 x 20 ml) y se concentró. Se añadieron etanol (10 ml) y agua (4 ml) seguidos por hidrido(ácido dimetilfosfonioso-kP)[bis(dimetilfosfinito-kP) de hidrógeno]platino (II) (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante toda una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (0,520 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 335,17; hallado 336,0.

c. 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

A un matraz en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 10 %/C (0,1:0,9, paladio:negro de carbón, 0,050 g). Se añadió el producto de la etapa anterior (0,520 g, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante toda una noche, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA (0,310 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₈N₂O₂, 247,14; hallado 247,2.

Preparación 7: 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

a. 8-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

Se disolvió éster 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (13,2 g, 0,0380 mol) en 1,4-dioxano (200 ml, 2 mol) y se añadieron bis(pinacolato)diboro (10,1 g, 0,0399 mol), acetato de potasio (11,2 g, 0,114 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,8 g, 0,002 mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) (0,9 g, 0,001 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano dando el intermedio del título como un aceite marrón (6,0 g).

b. 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-benciloxibenzamida

A un matraz se añadió 2-benciloxi-3-bromobenzamida (3,8 g, 12 mmol), el producto de la etapa anterior (4,0 g, 12 mmol), THF (80 ml) y carbonato de sodio 2,0 M en agua (24,6 ml) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (220 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol (gradiente del 1 % al 4 % con trietilamina al 0,5 %) dando producto purificado parcialmente (5,1 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₂₈N₂O₂, 445,22; hallado 445,2.

c. 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

A un matraz en una atmósfera de nitrógeno se añadió catalizador de Pearlman (0,1:0,4, hidróxido de paladio:negro de carbón, 0,500 g) y después se añadió el producto de la etapa anterior (4,0 g, 0,0094 mol) y ácido trifluoroacético (0,92 ml) en metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno (206842,77 pascales (30 psi)) durante toda una noche, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (530 mg) y 3-exo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (90 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₈N₂O₂, 247,14; hallado 247,2.

Preparación 8: 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

a. 2-(2-etilbutilamino)etanol

Una mezcla de 3-bromometil-pentano (6,0 g, 36,4 mmol) y etanolamina (13 ml, 218 mmol) en etanol (45 ml) se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con DCM (70 ml). La fase orgánica se fraccionó con agua (70 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando el compuesto del título como un aceite (4,90 g). RMN de ¹H (d6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 3,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,31-1,25 (m, 5H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

b. éster terc-butílico del ácido (2-etilbutil)-(2-hidroxietil)-carbámico

A la solución del producto de la etapa anterior (3,0 g, 20,7 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butílico (4,06 g, 18,6 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó sucesivamente con HCl ac. 1 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título (5,4 g). RMN de ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 4,62 (s a, 1H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (m, solapa con disolvente, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,87 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

10 c. éster terc-butílico del ácido (2-etilbutil)-(2-oxoetil)carbámico

A una solución del producto de la etapa anterior (3,4 g, 13,9 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió secuencialmente DMSO (1,63 g, 20,9 mmol), DIPEA (4,48 g, 34,7 mmol) y complejo de piridinio de trióxido de azufre (5,5 g, 34,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La materia prima se filtró por cromatografía en gel de sílice y se eluyó con DCM. Después de concentración, el compuesto del título se obtuvo como un aceite naranja oscuro (2,34 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₃H₂₅NO₃, 244,18; hallado, 244,0.

d. éster terc-butílico del ácido 2-[3-endo-(3-carbamoil-2-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil-(2-etilbutil)-carbámico

A un matraz se añadieron sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (0,260 g, 0,722 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-etilbutil)-(2-oxoetil)carbámico (0,211 g, 0,866 mmol) y DIPEA (126 µl, 0,72 mmol) en DCM (8,7 ml) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0,184 g, 0,866 mmol). La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA (0,360 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₇H₄₃N₃O₄, 474,33; hallado 474,4.

25 e. 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

El producto de la etapa anterior (0,360 g, 0,760 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se concentró y se disolvió en agua (5 ml) y acetonitrilo (5 g). La solución resultante se congeló y liofilizó dando el compuesto del título (220 mg) que se usó sin purificación adicional. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₂H₃₅N₃O₂, 374,27; hallado 373,8.

30 Preparación 9: 3-endo-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)amino]-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida**a. (4,4-difluorociclohexil)metanol**

A una mezcla de reacción de éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (7,1 g, 37 mmol) en THF (50 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota tetrahidroaluminato de litio 2,0 M en THF (18,5 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) gota a gota, seguida por NaOH 1,0 N (5 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, THF se evaporó y la solución acuosa resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un aceite transparente (5,6 g) que se usó sin purificación adicional.

40 b. Éster 4,4-difluorociclohexilmetílico del ácido metanosulfónico

Al producto de la etapa anterior (5,5 g, 0,037 mol) y trietilenodiamina (4,11 g, 0,0366 mol) en DCM (50 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,12 ml, 0,0403 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g) que se usó sin purificación adicional.

c. 2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)amino]etanol

Una solución del producto de la etapa anterior (8,4 g, 0,037 mol) y etanolamina (20 ml, 0,4 mol) en etanol (20 ml) se agitó a 65 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y después se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (3,3 g).

d. éster terc-butílico del ácido (4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxietil)carbámico

A una solución del producto de la etapa anterior (3,0 g, 16 mmol) y DIPEA (2,70 ml) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota di-terc-butildicarbonato (2,7 g, 12 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se lavó

con HCl 0,1 N (150 ml) y después se lavó con agua (100 ml) La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un aceite amarillo (4,0 g).

e. éster terc-butílico del ácido (4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-oxoetil)-carbámico

5 A una solución de DIPEA (4,75 ml) y el producto de la etapa anterior (4,0 g, 0,0136 mol) en DCM (20 ml) enfriado a -20 °C se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (4,34 g, 0,0273 mol) en DMSO (20 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió DCM (50 ml). La mezcla de reacción se lavó con AcOH el 10 % en agua (100 ml) y con agua (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 10 al 40 % en hexanos dando el compuesto del título como un aceite (2,8 g).

10 **f. 3-endo-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)amino]-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida**

A una solución de sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (0,10 g, 0,278 mmol) (Preparación 6), el producto de la etapa anterior (0,130 g, 0,447 mmol) y DIPEA (70,7 µl, 0,406 mmol) en DCM (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,0946 g, 0,447 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró. Se añadió DCM (5 ml) seguido por ácido trifluoroacético (5 ml, 0,06 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (0,102 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₃H₃₃F₂N₃O₂, 422,25; hallado 422,0.

Preparación 10: 3-endo-(8-[2-(2,2-dimetilpropilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

a. Éster bencílico del ácido 2,2-dimetilpropil-(2-oxoetil)-carbámico

20 A una solución de pivaldehído (1,00 ml, 0,00921 mol) en DCM (30 ml) se añadió 2,2-dietoxi-etanamina, (1,35 ml, 0,00921 mol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (2,15 g, 0,0101 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió DIPEA (1,43 g, 0,0110 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloroforniato de bencilo (1,88 g, 0,0110 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y se añadió TFA 6 M en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el TFA se eliminó al vacío. La solución acuosa resultante se diluyó con NaCl saturado (15 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en hexanos dando un aceite (2,2 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna dando el compuesto del título como un aceite amarillo (0,72 g).

30 **b. éster bencílico del ácido 2-[3-endo-(3-carbamoil-2-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-etil-(2,2-dimetil-propil)carbámico**

A una solución de sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (0,10 g, 0,278 mmol) (Preparación 6), el producto de la etapa anterior (80,4 mg, 0,305 mmol) en DCM (5 ml, 0,08 mol) se añadió DIPEA (48,3 µl, 0,27 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (70,6 mg, 0,333 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (0,15 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₃₉N₃O₄, 494,29; hallado 494,6.

c. 3-endo-(8-[2-(2,2-dimetilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

40 A una solución del producto de la etapa anterior (0,150 g, 0,247 mmol) en metanol (5 ml, 0,1 mol) se añadió Pd al 10 %/C (0,1:0,9, paladio: negro de carbón, 15 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, se filtró a través de Celite y se concentró dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₂H₃₅N₃O₂, 360,26; hallado 360,4.

Preparación 11: 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

a. 3-bromo-2-terc-butoxi-benzonitrilo

45 Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (40,0 g, 0,200 mol) y tetrahidrofurano (200 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 5 minutos. Una solución de terc-butóxido de potasio (130 ml, 0,210 mol) se añadió gota a gota 0 °C y la reacción se dejó calentar a TA con agitación durante 90 min. La reacción se desactivó con agua (200 ml) y Na₂CO₃ 2 M (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación rotativa proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo claro.

b. 3-(8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-terc-butoxi-benzonitrilo

50 A una solución de 3-bromo-2-terc-butoxi-benzonitrilo (30,73 g, 0,121 mol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (60 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,33 g, 0,002 mol) seguido por éster 8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (35,00 g, 0,101 mol) en THF (23 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C durante 1 hora, se enfrió a TA, se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica se secó sobre

sulfato sódico y el disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del título (39,2 g), que se usó sin purificación adicional. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₂₈N₂O 373,22; hallado 373,2.

c. 3-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-hidroxi-benzamida

5 Se añadieron ácido trifluoroacético (50 ml) y ácido sulfúrico (20 ml) a 3-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-en-3-il)-2-terc-butoxi-benzonitrilo en bruto (37,53 g, 0,101 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante toda una noche, se vertió en hielo y se neutralizó a pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y el disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 minutos MeOH al 7 %:DCM, 10 minutos MeOH al 10 %: DCM, incrementándose a MeOH al 20 %:DCM durante 30 minutos) proporcionando el compuesto del título (22,15 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. durante C₂₁H₂₂N₂O₂ 335,17; hallado 335,4.

d. 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

15 Se añadió etanol (1,23 l) lentamente a paladio (6,15 g, 0,058 mol) (Pd al 10 %, agua al 50 %). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se añadió 3-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-hidroxi-benzamida (6,15 g, 0,018 mol) en EtOH (40 ml) y después se añadió lentamente formiato de amonio (12,30 g, 0,195 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante aproximadamente 3 horas y se filtró a través de celite, lavándose con EtOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria proporcionando la sal de ácido fórmico del compuesto del título (5,46 g). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₈N₂O₂ 247,14; hallado 247,4. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz) δ (ppm): 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 4H). Se analizaron datos de espectroscopía nuclear de efecto Overhauser bidimensional (NOESY) y se encontró que eran consistentes con la configuración *endo*.

Preparación 12: 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida

a.éster bencilico del ácido (4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-hidroxi-etil)-carbámico

25 Se añadió cloroformiato de bencilo (4,8 ml, 33,2 mmol) a una solución de 2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etanol (6,41 g, 33,2 mmol) y DIPEA (5,8 ml) en DCM (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1 N (150 ml) y después con agua (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el producto del título como un aceite transparente (9,1 g) que cristaliza parcialmente durante toda una noche.

b. éster bencilico del ácido (4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbámico

30 Una solución de DIPEA (9,68 ml, 0,056 mol) y el producto de la etapa anterior (9,1 g, 0,028 mol) en DCM (40 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió complejo de trióxido-piridina de azufre (8,85 g, 0,056 mol) en dimetilsulfóxido (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió DCM (50 ml). La mezcla de reacción se lavó con AcOH al 10 % en agua (100 ml) y después con agua (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-40 % en hexanos dando el compuesto del título como un aceite (6,3 g).

c. éster bencilico del ácido 2-[(3-endo-(3-carbamoil-2-hidroxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil-(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-carbámico

40 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (142 mg, 0,67 mmol) a una solución de sal de TFA de 3-endo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-il-2-hidroxi-benzamida (220 mg, 0,61 mmol), éster bencilico del ácido (4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbámico (218 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (110 µl, 0,61 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando la sal de TFA (0,260 g). El producto en bruto se disolvió con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ 1 M (10 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (215 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₃₁H₃₉F₂N₃O₄, 556,29; hallado 556,2.

d. 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct- 3-il)-2-hidroxi-benzamida

El producto de la etapa anterior (215 mg, 0,39 mol) en metanol (10 ml) se añadió a hidróxido de paladio (20 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante toda una noche. Se filtró la reacción a través de celite y se concentró dando el compuesto del título (160 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₃H₃₃F₂N₃O₂, 422,25; hallado 422,2.

50 Preparación 13: 3-endo-[8-(3-amino-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-hidroxi-benzamida

a. éster bencilico del ácido 3-endo-[3-(3-carbamoil-2-hidroxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-propil-carbámico

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (249 mg, 1,17 mmol) a una mezcla de sal de ácido fórmico de

3-endo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-2-hidroxi-benzamida (286 mg, 0,98 mmol) y éster bencílico del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (223 mg, 1,08 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (460 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₃₁N₃O₄ 438,23; hallado 438,2.

5 b. 3-endo-[8-(3-amino-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-hidroxi-benzamida

A una reacción del producto de la etapa anterior (460 mg, 0,83 mmol) en metanol (10 ml) se añadió catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio: negro de carbón: agua, 46 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se situó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante toda una noche, se filtró a través de Celite y se concentró dando el compuesto del título como su sal de TFA (310 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₇H₂₅N₃O₂ 304,19; hallado 304,2.

Preparación 14: 3-endo-8-[2-(ciclohexilmetil-amino)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-2-hidroxi-benzamida

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (453 mg, 2,14 mmol) a una mezcla de éster bencílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbámico (309 mg, 1,06 mmol), formiato de 3-endo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-2-hidroxi-benzamida (250 mg, 0,86 mmol) y DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió con metanol (10 ml) y se situó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio: negro de carbón: agua, 0,25 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante toda una noche, se filtró a través de celite y se concentró, proporcionando el intermedio del título que se usó sin purificación adicional (270 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₃H₃₅N₃O₂ 386,27; hallado 386,6.

Ejemplo 1: 3-endo-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxiopropionil]-(2-etilbutil)-amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

A una solución de 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida de TFA (20 mg, 0,033 mmol) (Preparación 8), (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de litio (5,56 mg, 0,0366 mmol) y DIPEA (17 ml, 0,10 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N,N*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (13,9 mg, 0,0366 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se concentró. Se añadieron ácido acético (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante toda una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (8,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₃₉N₃O₅ 462,29; hallado: 462,3. RMN de ¹H (CD₃OD 400 MHz) 7,7(dd, 1H), 7,6(d, 1H), 6,9(t, 1H), 4,6(t, 1H), 4,2(m, 1H), 4,1-4,0(m, 2H), 3,8(3, 2H), 3,7-3,6(m, 1H), 3,6-3,3(m, 3H), 3,3-3,2(m, 2H), 2,8-2,6(m, 2H), 2,4-2,2(m, 4H), 2,2-2,0(m, 2H), 1,7-1,6(m, 1H), 1,5-1,3(m, 4H), 1,1-0,9(m, 6H).

Ejemplo 2: 3-endo-(8-2-[(2-etilbutil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida

[150] A una solución de 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida de TFA (65 mg, 0,11 mmol) (Preparación 8) y DIPEA (22 µl, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (14 µl, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se concentró. Se añadió metanol (5 ml) seguido por NaOH 6 N (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (33 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₄H₃₇N₃O₄ 432,28; hallado: 432,8.

40 Ejemplo 3: 3-endo-(8-2-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

A una solución de 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida de TFA (20 mg, 0,033 mmol) (Preparación 8), ácido 1-metanosulfonil-acético (5,05 mg, 0,0366 mmol) y DIPEA (17 µl, 0,10 mmol) en DMF (10,3 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N,N*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (15 mg, 0,040 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (8,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₃₉N₃O₅S 494,26; hallado: 494,6.

Ejemplo 4: 3-endo-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il)-2-hidroxibenzamida

A una solución de 3-endo-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (15 mg, 0,028 mmol) (Preparación 9) y DIPEA (12 µl, 0,071 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (4,6 µl, 0,0439 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se concentró. Se añadió metanol (2 ml) seguido por NaOH 6 N (60 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (9,2 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₃₅F₂N₃O₄ 480,26; hallado: 480,2.

55 Ejemplo 5: 3-endo-(8-2-[(2,2-dimetilpropil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-

2-hidroxibenzamida

Tras el procedimiento de ejemplo 4 usando sal de TFA de 3-endo-(8-[2-(2,2-dimetilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida (Preparación 10) en lugar de 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida, el compuesto del título se preparó como su sal de TFA. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₃H₃₅N₃O₄ 418,26; hallado: 418,8.

Ejemplo 6: 3-endo-(8-[2-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-(2,2-dimetilpropil)amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

Tras el procedimiento de ejemplo 1 usando 3-endo-(8-[2-(2,2-dimetil-propilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida de TFA (Preparación 10) en lugar de 3-endo-(8-[2-(2-etilbutilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida de TFA, el compuesto del título se prepara como su sal de TFA. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₄H₃₇N₃O₅ 448,27; hallado: 448,2.

Ejemplo 7: 3-endo-(8-[2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida**a. éster [ciclohexilmetil-(2-hidroxi)etil]carbamoil]-metílico del ácido acético**

A una solución de 2-(ciclohexilmetilamino)-etanol (600 mg, 3,8 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (588 mg, 4,6 mmol) y después se añadió cloruro de acetoxiacetilo (467 mg, 3,44 mmol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante toda una noche en una atmósfera de nitrógeno, se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título (914 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₃H₂₃NO₄, 258,16; hallado, 258,0.

b. éster ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbamoil]-metílico del ácido acético

A una solución del producto de la etapa anterior (916 g, 3,56 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió secuencialmente DMSO (417 mg, 5,34 mmol), DIPEA (1,12 g, 8,9 mmol) y complejo de piridinio de trióxido de azufre (1,42 g, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 al 100 % en hexanos) proporcionando el intermedio del título. Después de concentración, el compuesto del título se obtuvo como aceite naranja oscuro (260 mg) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c. éster {2-[3-endo-(3-carbamoil-2-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-carbamoil]-metílico del ácido acético

A una suspensión de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida de sal TFA (32 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió éster [ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbamoil]-metílico del ácido acético (34 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 ml). La fase orgánica se concentró dando el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₇H₃₉N₃O₅, 486,29; hallado, 486,4.

d. 3-endo-(8-[2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxibenzamida

El residuo aceitoso de la etapa anterior se disolvió en etanol (0,3 ml) y se trató con LiOH·H₂O (10 mg, 0,5 mmol) en agua (0,08 ml) durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en ácido acético al 50 % en agua (1,2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (22,7 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₅H₃₇N₃O₄, 444,28; hallado, 445,0.

Ejemplo 8: 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi-1-oxo-propil)-amino]-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida

A una solución de 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida (60,0 mg, 0,14 mmol) y (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de litio (32 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (65 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche y se concentró. El sólido resultante se agitó en AcOH:agua 1:1 a 70 °C durante toda una noche y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (65 mg) (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₆H₃₇F₂N₃O₅ 510,27; hallado 510,6.

Ejemplo 9: 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-metanosulfonil-acetil)-amino]-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida

A una solución de 3-endo-(8-2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-

5 2-hidroxi-benzamida (310 mg, 0,74 mmol) en DMF (2,1 ml) se añadió DIPEA (154 μ l, 0,88 mmol) seguido por ácido metanosulfonil-acético (112 mg, 0,81 mmol) y después hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (336 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (199 mg). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 7,69 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,32 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,6-6,1 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 17,8$ Hz, 8,4 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 542,24; hallado 542,6.

Ejemplos 10 y 11

10 Tras el procedimiento del ejemplo 9 usando el derivado 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida apropiado, se prepararon las sales de TFA de los siguientes compuestos:

Ejemplo 10: 3-endo-(8-2-[(2,2-dimetil-propil)-(2-metanosulfonil-acetil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 480,25; hallado 480,0.

15 **Ejemplo 11:** 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-(2-metanosulfonil-acetil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 506,26; hallado 506,2.

Ejemplo 12: 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-1-oxo-propil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida

Tras el procedimiento de ejemplo 8 usando el derivado 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida apropiado, se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ 474,29; hallado 474,2.

20 **Ejemplo 13: 3-endo-[8-(3-benzoilamino-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-hidroxi-benzamida**

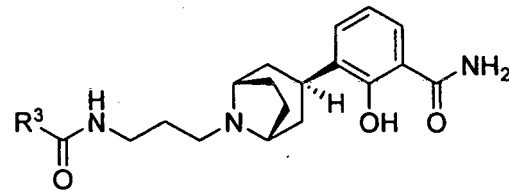
25 Se añadió cloruro de benzoílo (5,56 μ l, 0,05 mmol) a una solución de 3-endo-[8-(3-amino-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-hidroxi-benzamida de TFA (20 mg; 0,05 mmol) y DIPEA (16,7 μ l, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) y DCM (0,50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como su sal de TFA (16 mg). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 408,22; hallado 408,2.

Ejemplos 14 a 18

Tras el procedimiento de ejemplo 13, usando el cloruro de ácido apropiado (ejemplos 14 a 16) o el procedimiento de ejemplo 9 usando 3-endo-[8-(3-amino-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-hidroxi-benzamida de TFA y el ácido apropiado (ejemplos 17 y 18), se prepararon las sales de TFA de los compuestos de tabla 1.

30

Tabla 1

				
N.º de ej.	R ³	Fórmula	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calc.	$[\text{M}+\text{H}]^+$ hallado.
14	3-clorofenilo	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$	442,18	442,2
15	3,5-difluorofenilo	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$	444,20	444,2
16	3,5-diclorofenilo	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$	476,14	476,2
17	3-fluorofenilo	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$	426,21	426,2
18	3-cloro-2-fluorofenilo	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3$	460,17	460,2

Ejemplo 19: Ácido N-(2-[3-endo-(3-carbamoyl-2-hidroxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil)-N-(2-etil-butil)-succinámico

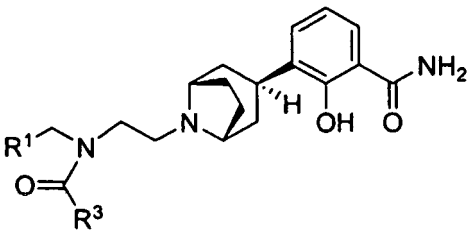
35 A anhídrido succínico (32 mg, 0,32 mmol) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-ol)uronio (120 mg, 0,32 mmol) seguido por una solución de

5 3-*endo*-8-[2-(2-*endo*-butilamino)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-2-hidroxi-benzamida (58,9 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (81 mg, 0,63 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en AcOH:H₂O 1:1 (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como su sal TFA (43,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₆H₃₉N₃O₅ 474,29; hallado 474,2.

Ejemplos 20 a 26

Tras el procedimiento general del ejemplo 19, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de tabla 2:

Tabla 2

					
N.º de ej.	R ¹	R ³	Fórmula	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ hallado.
20	1-etilpropilo	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₅	460,27	460,2
21	1-etilpropilo	-CH ₂ C(O)O-bencilo	C ₃₂ H ₄₃ N ₃ O ₅	550,32	550,2
22	4,4-diF-chexilo	-CH ₂ C(O)O-bencilo	C ₃₃ H ₄₁ F ₂ N ₃ O ₅	598,30	598,2
23	4,4-diF-chexilo	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₆ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₅	508,25	508,2
24	4,4-diF-chexilo	-(CH ₂) ₂ C(O)OH	C ₂₇ H ₃₇ F ₂ N ₃ O ₅	522,27	522,2
25	<i>t</i> -butilo	-CH ₂ C(O)O-bencilo	C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	536,30	536,2
26	<i>t</i> -butilo	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₅	446,26	446,2

10 Ensayo 1: ensayo de unión a radioligando en receptores de opioides mu humanos, delta humanos y kappa de cobayas

a. Preparación de membranas

15 Las células de CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas establemente con ADNc de receptor kappa de cobayas o con ADNc de receptor de opioides mu humano se cultivaron en medio consistente en medios de Ham-F12 suplementados con FBS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina-100 mg/ml de estreptomycin y 800 mg/ml de geneticina en un incubador de CO₂ al 5 %, a 37 °C. Los niveles de expresión de receptor (B_{máx} ~ 2,0 y ~ 0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) se determinaron usando [³H]-Diprenorfina (actividad específica ~ 50-55 Ci/mmol) en un ensayo de unión de radioligando en membrana.

20 Las células se cultivaron a confluencia del 80-95 % (< 25 pasos de subcultivo). Para realizar pases de líneas celulares, la monocapa celular se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se recogió por agitación mecánica en 10 ml de PBS suplementados con EDTA 5 mM. Tras la resuspensión, las células se transfectaron a 40 ml de medios de cultivo recién preparados para centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y se resuspendieron en medio de cultivo recién preparado en la proporción de división apropiada.

25 Para preparación de membrana, las células se cosecharon por agitación mecánica suave EDTA 5 mM en PBS seguida por centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Los sedimentos se resuspendieron en Tampón de Ensayo ((ácido 4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-etanosulfónico ácido *N*-(2-hidroxi)etil)piperazina-*N'*(2-etanosulfónico) (HEPES) 50 mM), pH 7,4 y se homogeneizaron con un disruptor Polytron en hielo. Los homogenizados resultantes se centrifugaron (1200 g durante 5 minutos), los sedimentos se descartaron y el sobrenadante se centrifugó (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos se lavaron una vez por resuspensión en Tampón de Ensayo, seguido por una centrifugación adicional (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos finales se resuspendieron en Tampón de Ensayo (equivalente 1 matraz T-225/1 ml de tampón de ensayo). La concentración proteica se determinó usando un kit de ensayo de proteína Bradford de Bio-Rad y las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta que se requirieron.

30 Se adquirieron membranas de receptores de opioides delta humanos (hDOP) de Perkin Elmer. Las K_d y B_{máx}

comunicadas para estas membranas determinadas por análisis de saturación en ensayos de unión a radioligando de [³H]-Natrindol fueron 0,14 nM ($pK_d = 9,85$) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta que se requirieron.

5 b. Ensayos de unión a radioligando

Se llevaron a cabo ensayos de unión a radioligando en una placa de ensayo de polipropileno de 96 pocillos de pocillos profundos de 1,1 ml en un volumen de ensayo total de 200 µl que contiene la cantidad apropiada de la proteína de membrana (3,2 y 20 µg para mu, delta y kappa, respectivamente) en Tampón de Ensayo, suplementado con seroalbúmina bovina al 0,025 % (BSA). Estudios de unión de saturación para determinación de valores de K_d del radioligando se llevaron a cabo usando [³H]-Diprenorfina a 8-12 concentraciones diferentes que varían desde 0,001 nM-5 nM. Ensayos de desplazamiento para determinación de valores de pK_i de compuestos se llevaron a cabo con [³H]-Diprenorfina a 0,5, 1,2 y 0,7 nM para mu, delta y kappa, respectivamente y once concentraciones de compuesto que varía desde 10 pM-100 µM.

Los datos de unión se analizaron por análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para competición de un sitio. El mínimo de curva se fijó para el valor para unión no específica, como se determina en presencia de naloxona 10 mM. Se calcularon valores de K_i para compuestos de prueba, en Prism, para los valores de CI_{50} de ajuste óptimo y el valor de K_d del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K = CI_{50}/(1 + ([L]/K_d))$) donde [L] = la concentración de [³H]-Diprenorfina. Los resultados se expresan como el menos logaritmo decimal de los valores de K_i , pK_i .

Los compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i más alto en estos ensayos tienen una afinidad de unión más alta para el receptor de opioides mu, delta o kappa. Los compuestos de ejemplos 1-26 se pusieron a prueba en estos ensayos. Todos los compuestos tenían un valor de pK_i entre aproximadamente 8,4 y aproximadamente 10,7 en el receptor de opioides mu humano. Por ejemplo, los compuestos de ejemplos 1, 2 y 6 tenían valores de pK_i de 10,0, 10,0 y 9,6, respectivamente. Los compuestos de la invención también presentaron valores de pK_i entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 10,2 en los receptores opioides delta humanos y kappa de cobaya.

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

En este ensayo, los valores de potencia y de actividad intrínseca de los compuestos de ensayo se determinaron midiendo la cantidad de [³⁵S]GTPγS unido presente tras la activación de receptores en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor de opioides de mu humano.

a. preparación de membrana de receptor de opioides mu:

Las membranas de receptor de opioides de mu humano (hMOP) bien se prepararon como se describe anteriormente o bien se adquirieron de Perkin Elmer. Las pK_d y $B_{máx}$ comunicadas a partir de las membranas adquiridas determinadas por análisis de saturación en ensayos de unión de radioligandos de [³H]-Diprenorfina fueron 10,06 y 2,4 pmol/mg proteína, respectivamente. La concentración de proteínas se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bradford de Bio-Rad. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta que se requirieron.

b. ensayo de intercambio de nucleótidos de [³⁵S]GTPγS de mu humanos

Las membranas se prepararon como se describe anteriormente y antes del comienzo del ensayo, las alícuotas se diluyeron a una concentración de 200 µg/ml en Tampón de Ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4 a 25 °C), después se homogeneizaron durante 10 segundos usando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de ensayo se recibieron como soluciones de reserva de 10 mM en DMSO, se diluyeron a 400 µM en Tampón de Ensayo conteniendo BSA al 0,1 % y se hicieron después diluciones en serie (1:5) generando diez concentraciones de compuesto que varían desde 40 pM-80 µM. GDP y [³⁵S]GTPγS se diluyeron a 40 µM y 0,4 nM, respectivamente, en Tampón de Ensayo. El ensayo se llevó a cabo en un volumen total de 200 µl conteniendo 10 µg de proteína de membrana, compuesto de ensayo (que varía desde 10 pM-20 µM), GDP 10 µM y [³⁵S]GTPγS 0,1 nM diluido en MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM y BSA al 0,0125 % (concentraciones de ensayo final). Se incluyó en cada placa una curva concentración de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol)-respuesta (que varía desde 12,8 pM-1 µM).

Se prepararon placas de ensayo inmediatamente antes del ensayo tras la adición de 50 µl de la solución de NaCl/MgCl₂/GDP, 50 µl de compuesto de prueba y 50 µl de [³⁵S]GTPγS. El ensayo se inició por la adición de 50 µl de proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó por filtración sobre placas de filtros GF/B de 96 pocillo, se prebloqueó con polietilimina al 0,3 %, usando un cosechador de Packard Filtermate y se lavó con Tampón de Ensayo enfriado en hielo (3 x 200 µl). Las placas se secaron durante toda una noche antes de determinación de cuentas unidas por líquido de centelleo en un instrumento Packard Topcount. Vehículo: DMSO no excede concentración de ensayo final del 1 %.

La cantidad de [³⁵S]GTPγS unido es proporcional al grado de activación de los receptores de opioides mu por el compuesto de prueba. La actividad intrínseca (IA), expresada como un porcentaje, se determinó como la proporción de

la cantidad de [³⁵S]GTPγS observada por activación por el compuesto de prueba a la cantidad observada por activación por DAMGO que se presume que es un agonista completo (IA = 100). Los compuestos de la invención puestos a prueba en este ensayo demostraron actividades intrínsecas de menos de aproximadamente 10. Por ejemplo, los compuestos de ejemplos 1, 3 y 6 tenían valores IA de -1, -4 y 9, respectivamente. Así, los compuestos de la presente invención han estado mostrando actuar como antagonistas en el receptor opioide mu humano.

Ensayo 3: modelo de rata de eficacia *in vivo*

En este ensayo la eficacia de los compuestos de prueba se evaluó en un modelo de: tránsito gastrointestinal, que evalúa actividad periférica. Este estudio se aprobó por el Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc. y está conforme con el documento Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicado por la National Academy of Sciences (©1996).

a. Ensayo de vaciado gástrico de ratas

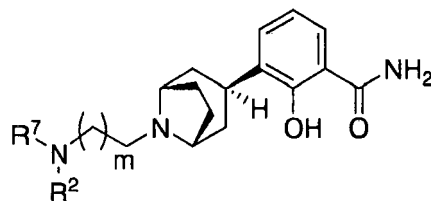
Los compuestos de prueba se evaluaron en el ensayo de vaciado gástrico de rata determinando su capacidad para revertir vaciado gástrico inducido por loperamida. Las ratas se dejaron en ayuno durante toda una noche antes de administración de compuestos de prueba o vehículo por vías intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral de administración a dosis que varían desde 0,001 hasta aproximadamente 30 miligramos/kilogramo (mg/kg). La administración del compuesto de prueba se siguió por administración subcutánea de loperamida a una dosis de 1 mg/kg o de vehículo. Cinco minutos tras administración de loperamida o de vehículo, se administró una comida de carbón activo no absorbible, no nutritiva por medio de sonda oral y se les permitió a los animales acceso libre a agua durante la duración de sesenta minutos del experimento. Los animales se sometieron después a eutanasia por medio de asfixia por dióxido de carbono seguida por toracotomía y el estómago se escindió cuidadosamente. El estómago se ligó en el esfínter esofágico inferior y en el esfínter pirórico evitando vaciado adicional durante la retirada tisular. El peso gástrico se determinó después de la eliminación de las ligaduras.

b. Análisis de datos y resultados

Los datos se analizaron usando el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Se construyeron curvas de reversión en porcentaje por análisis de regresión no lineal usando el modelo de respuesta a dosis sigmoideal (pendiente variable) y se calcularon los valores de DI₅₀ de ajuste óptimo. Se fijaron la curva mínima y la máxima a valores de control de loperamida (indicando reversión al 0 %) y de controles de vehículo (indicando reversión al 100 %), respectivamente. Los resultados se expresaron como DI₅₀, la dosis requerida para reversión al 50 % de los efectos de loperamida, en miligramos por kilogramo. Los compuestos de los ejemplos 1, 4 y 6 administrados oralmente, presentaron valores de DI₅₀ de 0,11 mg/kg, 0,014 mg/kg y 0,42 mg/kg, respectivamente en modelo de vaciado gástrico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que:

R^7 es hidrógeno o $-\text{CH}_2-\text{R}^1$;

R^1 es alquilo C_{4-10} , cicloalquilo C_{3-12} , o fenilo, en el que cicloalquilo C_{3-12} y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;

R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$;

10 R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$;

R^4 y R^5 están cada uno independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$;

R^6 es alquilo C_{1-3} ;

R^8 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos halo;

15 R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

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

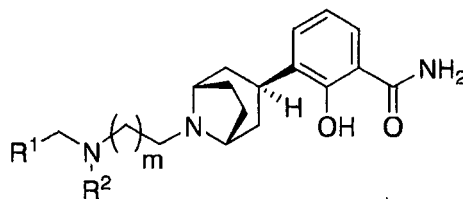
R^c está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y bencilo; y

m es 1 o 2;

a condición de que cuando R^7 es hidrógeno, R^2 sea $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

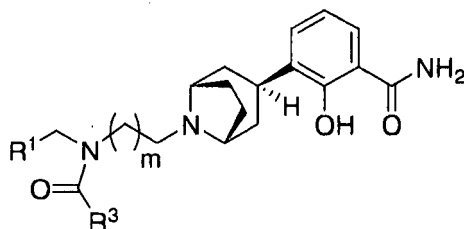
25 R^2 está seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; y

R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

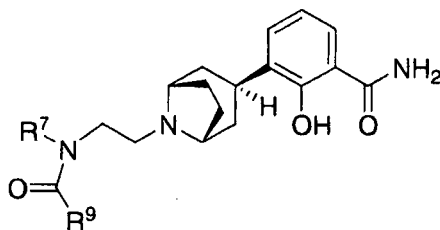
30 3. El compuesto bien de la reivindicación 1 o bien de la reivindicación 2 en el que R^1 es alquilo C_{4-6} o cicloalquilo C_{3-6} , en el que cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos fluoros.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ es 1-etilpropilo, terc-butilo, ciclohexilo, o 4,4-difluorociclohexilo.
 5. El compuesto de la reivindicación 2 en el que el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

- 5 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R³ es alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o dos -OH o con un -S(O)₂CH₃.
 7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto está seleccionado de:
 3-*endo*-(8-{2-(((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-(2-etilbutil)-amino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[(2-etilbutil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[(2-etilbutil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 10 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)-amino]etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[(2,2-dimetilpropil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-(((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-(2,2-dimetilpropil)amino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 15 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi-1-oxo-propil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida; y
 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metanosulfonilacetil)-amino]-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-hidroxi-benzamida;
 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 20 9. La composición de la reivindicación 8, que también comprende otro agente terapéutico.
 10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id),



(Id)

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado protegido del mismo, en la que
 R⁷ es hidrógeno o -CH₂-R¹;
 R¹ es alquilo C₄₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, o fenilo, en el que cicloalquilo C₃₋₁₂ y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;
 R⁹ es R³ o R⁸;

R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-S(O)_2R^b$ y $-C(O)R^c$;

R^8 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos halo;

R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

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

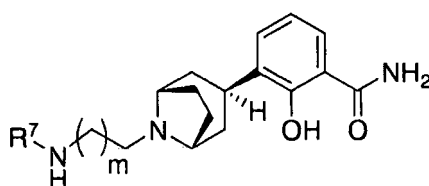
5 R^c está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y bencilo y

m es 1 o 2;

a condición de que cuando R^7 es hidrógeno, R^2 sea $-C(O)R^8$;

comprendiendo el procedimiento:

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



10

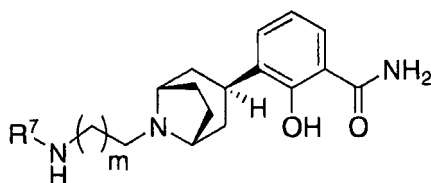
(II)

con un compuesto de fórmula $R^{9a}C(O)-L$ en la que R^{9a} es R^3 , una forma protegida de R^3 , o R^8 y L representa un grupo saliente o $R^{9a}C(O)-L$ representa un ácido carboxílico; y

15 (b) desprotegiendo opcionalmente el producto de la reacción, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado protegido del mismo.

11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que R^7 es $-CH_2-R^1$, R^9 es R^3 y R^{9a} es R^3 o una forma protegida de R^3 .

12. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

20 en la que

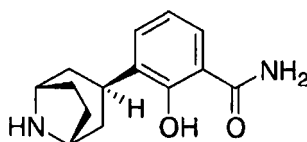
R^7 es hidrógeno o $-CH_2-R^1$;

R^1 es alquilo C_{4-10} , cicloalquilo C_{3-12} , o fenilo, en los que cicloalquilo C_{3-12} y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo; y

m es 1 o 2.

25 13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R^7 es $-CH_2-R^1$.

14. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

- 15.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.
- 16.** El compuesto de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de disfunción intestinal inducida por opioides o íleo postoperatorio.
- 5 **17.** Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de disfunción intestinal inducida por opioides o en el tratamiento de íleo postoperatorio.