

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 621**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/02** (2006.01)

**A61K 31/33** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2008 E 08795593 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2195313**

54 Título: **Compuestos de heteroarilalquil-8-azabiciclo[3.2.1]octano, como antagonistas de los receptores opiodes mu**

30 Prioridad:

**27.08.2007 US 966317 P**

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

**06.06.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LONG, DANIEL D.;  
JIANG, LAN;  
SAITO, DAISUKE ROLAND y  
VAN DYKE, PRISCILLA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 465 621 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 heteroarilalquil-8-azabicyclo[3.2.1]octano, como antagonistas de los receptores opiodes mu

5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere a compuestos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano, como antagonistas de los receptores opiodes mu. La invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden dichos compuestos, utilizando dichos compuestos en procedimientos para tratar y mejorar condiciones médicas, mediatizadas mediante la actividad del receptor opioide mu, y a procedimientos e intermediarios que son de utilidad para la preparación de dichos compuestos.

Estado actual del arte de la técnica

15 En el momento actual, se entiende, de una forma general, el hecho de que, los opiodes endógenos, juegan un complejo rol interpretativo, en la fisiología gastrointestinal. Los receptores opiodes, se expresan a través de la totalidad del cuerpo, en ambos, en el sistema nervioso central, y en las regiones periféricas, incluyendo al tracto gastrointestinal (GI).

20 Los compuestos que funcionan como antagonistas a los receptores opiodes, de entre los cuales, la morfina, es un ejemplo proto-típico, son los pilares fundamentales de la terapia analgésica, para el tratamiento del dolor moderado o del dolor grave. De una forma desafortunada, la utilización de analgésicos opiodes, se encuentra a menudo asociada con los efectos adversos o desfavorables que se producen en el tracto GI (gastrointestinal), a los cuales, de una forma colectiva, se les denomina como disfunción del intestino inducida por opiodes (OBD – del inglés, opioid  
25 -induced bowel dysfunction). La OBD, incluye a los síntomas tales como los consistentes en la constipación o restricción, el vaciado gástrico disminuido, el dolor abdominal y la incomodidad o molestia, la distensión o hinchazón abdominal, las náuseas, y el reflujo gastrointestinal. Ambos receptores, es decir, el receptor opioide central y el receptor opioide periférico, se encuentran presumiblemente involucrados en el enlentecimiento del tránsito intestinal, después del uso de opiodes. No obstante, las evidencias, sugieren el hecho de que, los  
30 receptores opiodes, en el tracto intestinal, son principalmente responsables para los efectos adversos de los opiodes en la función GI.

Puesto que, los efectos secundarios de los opiodes, se encuentran predominantemente mediatizados por los receptores periféricos, mientras que, la analgesia, es central, en cuanto a lo referente a su origen, un antagonista  
35 periféricamente selectivo, puede potencialmente bloquear los ejemplos secundarios, no deseables, relacionados con el GI, sin no obstante interferir con los efectos centrales que son beneficiosos de la analgesia, o precipitando los síntomas de la supresión en el sistema nervioso central.

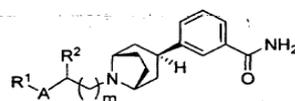
40 De entre los tres subtipos mayores de receptores opiodes, denotados como mu, delta, y kappa, la mayor parte de los analgésicos opiodes clínicamente utilizados, según se cree, actúan vía la activación del receptor opioide mu, para ejercer analgesias, y para modificar la motilidad del GI. Correspondientemente en concordancia, se espera que, los antagonistas de los opiodes mu periféricamente selectivos, sean de utilidad para tratar la disfunción del intestino inducida por opiodes. Los agentes preferidos, demostrarán una unión significativa de los receptores opiodes mu, in  
45 vitro, y ser activo, in vivo, en modelos animales de GI.

El íleo postoperatorio (POI – del inglés, Postoperative ileus -) es un trastorno de motilidad reducida del tracto GI, la cual acontece después de una cirugía abdominal o de una cirugía de otro tipo. Los síntomas del POI, son similares a aquéllos de la OBD (disfunción del intestino inducida por opiodes). Adicionalmente, además, puesto que, los  
50 pacientes quirúrgicos, se tratan, a menudo, durante la cirugía o después de la cirugía, con analgésicos opiodes, la duración del POI, puede venir provocada por una motilidad reducida del GI, asociada con el uso de un opioide. Se espera por lo tanto el hecho de que, los antagonistas del opioide mu, los cuales son de utilidad para el tratamiento de la OBD, sean también beneficiosos en el tratamiento del POI. La patente estadounidense U S 2004 / 186 135, da a conocer compuestos de piperidina, los cuales son de utilidad como antagonistas de los receptores mu.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención, proporciona nuevos compuestos, los cuales poseen actividad antagonista del receptor opioide mu.

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



(I)

en donde,

A, es un anillo de heteroarileno de cinco miembros, el cual contiene un, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde, no más de uno de los heteroátomos, es oxígeno o azufre;

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, y fenilo, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con una o con dos R<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con o uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup> ó NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con -OR<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup>, es hidrógeno ó fenilo;

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>g</sup>, -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, y naftilo, en donde, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o dos halo o con -CN;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>e</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, fenilo, piridilo, ó 4-fenilpiperazinilo; ó

R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup>, tomadas conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman piperidinilo;

R<sup>f</sup>, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, ó fenilo;

R<sup>g</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo; y

m, es 0, 1, ó 2;

con la condición de que, cuando m es 0, R<sup>2</sup> es H;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

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

Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas biológicos o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. En concordancia con ello, en otros de sus aspectos de procedimientos, la invención, proporciona un procedimiento para la utilización de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, como una herramienta de investigación, para estudiar un sistema biológico o una muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad del receptor opioide mu, comprendiendo, el procedimiento, el proceder a poner en contacto un sistema biológico o una muestra biológica, con un compuesto de la invención, y determinar los efectos provocados por el compuesto, en el sistema biológico o la muestra biológica.

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

La presente invención, proporciona, también, un compuesto de la invención, de la forma que se describe aquí, en este documento, para su uso en terapia médica, así como también, el uso de un compuesto de la invención, en la fabricación o una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o condición, mejorada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu, como por ejemplo, un trastorno o desorden de motilidad reducida del tracto intestinal, en un mamífero.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención, proporciona antagonistas del receptor opioide mu de 8-azabicyclo[3.2.1]octano de la fórmula (I), o sales de éste, farmacéuticamente aceptable. Los sustituyentes que se mencionan a continuación, pretenden proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos de la presente invención. Estos valores representativos, pretenden definir de una forma adicional tales tipos de aspectos, no pretenden excluir otros valores o limitar el ámbito de la presente invención.

En un aspecto específico, R<sup>1</sup>, se selecciona de entre -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, y fenilo, en donde, alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con una o con dos R<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, ó -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

En otro aspecto específico, R<sup>1</sup>, se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, en donde, alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con una o con dos R<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, ó -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

En otro de sus aspectos específicos,  $R^1$ , es alquilo  $C_{1-6}$ , en donde, alquilo  $C_{1-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con una  $R^3$  ó  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

5 En todavía otro de sus aspectos específicos,  $R^1$  es ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo, en donde, ciclohexilo y fenilo se encuentran, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro, ó con  $-OH$  ó con  $NH_2$ . Los grupos representativos  $R^1$ , dentro de este aspecto, incluyen, aunque no de una forma representativa en cuanto a éstos, a fenilo, ciclohexilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 2,4-difluorofenilo, y por el estilo.

10 En todavía otro de sus aspectos,  $R^1$ , se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde, alquilo  $C_{1-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con una  $R^3$ , y ciclohexilo y fenilo, se encuentran sustituidos, cada uno de ellos, de una forma opcional, con uno o con dos fluoro.

15 En todavía otro de sus aspectos,  $R^1$ , se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde, ciclohexilo y fenilo, se encuentran sustituidos, cada uno de ellos, de una forma opcional, con uno o con dos fluoro.

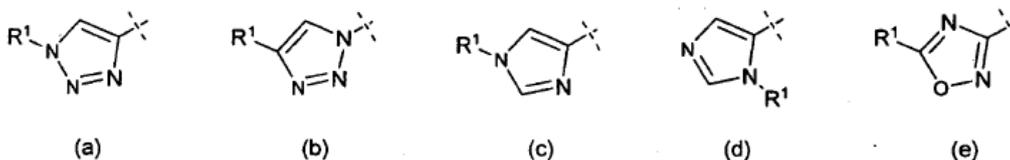
En aún todavía otro aspecto específico,  $R^1$ , se selecciona de entre  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ , y alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con una  $R^3$ .

20 En un aspecto específico, A, es un anillo de heteroarileno de cinco miembros, el cual contiene uno, dos tres ó cuatro heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno oxígeno y azufre, en donde, no más de uno de sus heteroátomos, es oxígeno ó azufre.

25 En otro aspecto específico, A, se selecciona entre triazoleno, imidazoleno, oxadiazoleno, tetrazoleno, pirroleno, fluraneno, y tiofuraneno.

En un aspecto específico, A, se selecciona entre triazoleno, imidazoleno, y oxadiazoleno. En otro aspecto específico, A, es triazoleno.

30 En un aspecto específico,  $R^1 - A$ , se selecciona de entre una porción de la fórmula (a), (b), (c), (d), y (e):



En otro aspecto específico,  $R^1 - A$ , es una porción de la fórmula (a), ó (b).

40 En un aspecto específico,  $R^2$ , es hidrógeno ó fenilo. En otros aspectos específicos,  $R^2$ , es hidrógeno; ó  $R^2$ , es fenilo.

En un aspecto específico,  $R^3$ , se selecciona de entre  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^dR^e$ ,  $-OR^f$ ,  $-NR^bR^g$ ,  $-CN$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y naftilo, en donde, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ , y fenilo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos halo, ó con  $-CN$ ;

45 En un aspecto específico,  $R^3$ , se selecciona de entre  $-OR^f$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo, en donde, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, ó con  $-OR^a$ , y fenilo, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo.

50 En otro aspecto específico,  $R^3$ , se selecciona de entre ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde, ciclohexilo y fenilo, se encuentran cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno o con dos fluoro. Los grupos  $R^3$  representativos, dentro de este aspecto, incluyen, pero no de una forma limitada en cuanto a éstos, a ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2,5-difluorofenilo, y por el estilo.

55 En un aspecto específico,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ .

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

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

60 En un aspecto específico,  $R^e$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ , opcionalmente sustituido con cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-OR^a$ , fenilo, piridilo, ó 4-fenilpiperiznilo; ó

$R^d$  y  $R^e$ , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno a los cuales se encuentran éstas unidas, forman piperidinilo.

65

En otro aspecto específico,  $R^e$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ , opcionalmente sustituido con fenilo ó piridilo.

En un aspecto específico,  $R^f$ , es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , ó fenilo.

5 En otro aspecto específico,  $R^f$ , es hidrógeno.

En un aspecto específico,  $R^g$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ , opcionalmente sustituido con fenilo.

10 En otro aspecto específico,  $R^g$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ .

En un aspecto específico, m es 0, 1 ó 2.

En aspectos separados, m, es 0; ó m es 1; ó m es 2.

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

$R^1$ , se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo, en donde, alquilo  $C_{1-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con una o con dos  $R^3$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, ó con  $-OR^a$  ó  $NR^bR^c$ , y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ , ó alquilo  $C_{1-4}$ , en donde, alquilo  $C_{1-4}$ , se encuentra sustituido, de una forma opcional, con  $-OR^a$ ;

20 A, se selecciona de entre triazolenilo, imidazolenilo, y oxadiazolenilo;

$R^2$ , es hidrógeno ó fenilo;

25  $R^3$ , se selecciona de entre  $-OR^f$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, en donde, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ , y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o dos halo;

$R^a$ ,  $R^b$ , y  $R^c$  son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^f$ , es hidrógeno, y

m, es 0, 1, ó 2;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

30

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

$R^1 - A$ , es una porción de la fórmula (b);

35  $R^1$ , se selecciona de entre  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ , y alquilo  $C_{1-3}$ , sustituido con una  $R^3$ ;

$R^2$ , es fenilo;

$R^3$ , se selecciona de entre  $-OR^f$  y  $-NR^bR^g$ ;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^g$ , son cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo  $C_{1-3}$ ;

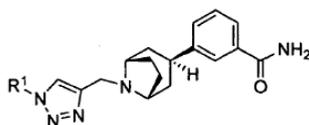
$R^f$ , es hidrógeno; y

m, es 2;

40 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

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

45

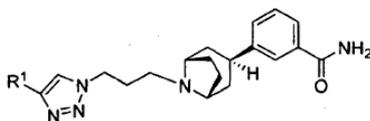


(Ia)

50

o un compuesto de la fórmula (Ib):

55



(Ib)

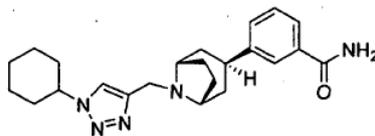
en donde,  $R^1$ , toma uno cualquiera de los valores definidos anteriormente, arriba.

60

La invención, proporciona, de una forma adicional, los compuestos de los Ejemplos 1 – 72 facilitados aquí, en este documento.

La convención nominal química usada aquí, en este documento, se ilustra para el compuesto del Ejemplo 1:

65



5  
10  
15 el cual se trata de la 3-*endo*-[8-(1-ciclohexil-1*H*-1,2,3)triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il] benzamida. De una forma adicional, mediante la utilización de las convenciones de la IUPAC tal y como éstas se encuentran implementadas en el sistema de software informático AutoNom (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto, se denomina 3-[(1*R*,3*R*,*SS*)-8-(1 -ciclohexil-1*H* [1,2,3] triazol-4 -ilmetil)-8 -azabicyclo [3.2.1] oct-3 -il] benzamida. Los nombres utilizados aquí, en este documento, corresponden, por lo tanto, a la anotación de la IUPAC, con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido, con respecto al grupo 8-azabicyclo [3.2.1] octano, explícitamente indicado. La totalidad de los compuestos de la presente invención, son en la orientación *endo*. A efectos de conveniencia, tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “8-azaciclooctano”, significa 8-azabicyclo [3.2.1] octano.

20  
25 Adicionalmente a la estereoquímica *endo*, con respecto al grupo bicíclico, los compuestos de la presente invención, pueden contener un centro quiral, en el sustituyente R<sup>1</sup>, y en el átomo de carbono, en la fórmula (I), que porta el sustituyente R<sup>2</sup>. Correspondientemente en concordancia, la invención, incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros y mezclas enriquecidas con estereoisómeros de tales tipos de isómeros, a menos de que se indique de otro modo. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, incluyendo a ambos, la orientación con respecto al grupo 8-azabicyclooctano, y a la quiralidad en el sustituyente R<sup>1</sup>, ó en el átomo de carbono que porta el sustituyente R<sup>2</sup>, se entenderá, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden encontrarse presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, en las composiciones de la invención, a menos de que se indique de otro modo, con la condición de que no se elimine ninguna utilidad de la composición, como un todo, mediante la presencia de dichos otros tipos de isómeros.

### Definiciones

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

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

40 El término “alqueno”, significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, el cual contiene, por lo menos, un doble enlace carbono – carbono, de una forma típica, 1 ó 2 enlaces dobles carbono – carbono, y los cuales pueden ser lineales o ramificados, o combinaciones de éstos. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alqueno, contienen, de una forma típica, de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno representativos, incluyen, a título de ejemplo, a vinilo, alilo, isopropenilo, but-2-enilo, *n*-pentilo, 2-enilo, *n*-hex-2-enilo, *n*-hept-2-enilo, *n*-oct-2-enilo, *n*-non-2-enilo, *n*-dec-4-enilo, y por el estilo.

45 El término “cicloalquilo”, significa un grupo carboxílico, monovalente, saturado o parcialmente saturado, el cual puede ser monocíclico o multicíclico. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos cicloalquilo, contienen, de una forma típica, de 3 a 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a ciclopropilo, (*c*-propilo), ciclobutil (*c*-butilo), ciclopentil (*c*-pentilo), ciclohexil (*c*-hexilo), cicloheptil (*c*-heptilo), ciclooctil (*c*-octilo), adamantilo, ciclohexenilo, y por el estilo.

50 El término “heteroarileno”, significa un grupo cíclico, aromático, divalente, el cual contiene por lo menos un heteroátomo, que incluye uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de entre N, O y S. Por motivos de conveniencia, los anillo de heteroarileno divalentes individuales, pueden también identificarse, aquí, en este documento, mediante el nombre del correspondiente anillo aislado. Así, por ejemplo, tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “tetrazol”, abarca al anillo aislado, a un tetrazolilo monovalente y a un tetrazolenilo divalente, en donde, la valencia del anillo, se dictamina mediante la estructura de las especies de la cual ésta forma parte.

60 El término halo, significa, flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “compuesto”, significa un compuesto que se ha preparado de una forma sintética, o de cualquier otro modo, tal como mediante un metabolismo “*in vivo*”.

El término “cantidad farmacéuticamente efectiva”, significa una cantidad que es suficiente como para efectuar el tratamiento, cuando se procede a administrarla, a un paciente que se encuentra en necesidad de tratamiento.

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

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

10 (b) mejorar la enfermedad, trastorno (desorden) o condición médica, como, por ejemplo, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad, trastorno (desorden) o condición médica, en un paciente, incluyendo el hecho de contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;

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

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

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, significa una sal preparada a partir de un ácido, o de una base, que sea aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales tipos de sales, pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y de sales inorgánicas u orgánicas, farmacéutica-

20 mente aceptables. De una forma típica, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, se preparan a partir de ácidos.

Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, los ácidos consistentes en el ácido acético, el ácido adípico, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzóico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucónico, el

25 ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido múxico, el ácido nítrico, el ácido oxálico, el ácido pantoténico, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido xinafóico (ácido 1-hidroxi-2-naftóico), el ácido naftaleno-1, 5-disulfónico, y por el estilo.

30 El término “grupo amino-protector”, significa un grupo protector apropiado para evitar reacciones no deseadas en un nitrógeno del amino. Los grupos amino-protectores, incluyen, aunque no de una forma representativa en cuanto a éstos, a formilo; grupos acilo, tales como por ejemplo grupos alcanoilo, tales como el acetilo y el trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como el tert.-butoxicarbonilo (Boc); los grupos arilmtoxycarbonilo, tales como el benciloxycarbonilo (Cbz), y el 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); los grupos arilmetilo, tales como el bencilo (Bn),

35 tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenil) metilo; los grupos sililo, tales como el trimetilsililo (TMS) y el tert.-butildimetilsililo (TBDMS); y por el estilo.

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

40 Los compuestos de la presente invención, pueden prepararse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de los métodos y procedimientos que se facilitan a continuación. Si bien en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, se ilustra un aspecto particular de la presente invención, aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, todos los aspectos de la presente invención, pueden prepararse mediante la utilización de los procedimientos que se describen

45 aquí, en este documento, o mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos y materiales de partida, los cuales son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se apreciará el hecho de que, allí en donde se proporcionan unas condiciones específicas o preferidas del procedimiento (como, por ejemplo, la temperaturas de cristalización, los tiempos, los factores de relación de los reactivos, los disolventes, las presiones, etc.), pueden también no obstante utilizarse otras condiciones del proceso, a menos de que se

50 especifique de otro modo. Las condiciones óptimas de reacción, podrán variar, en dependencia de los reactivos particulares o del disolvente utilizado, pero, tales tipos de condiciones, pueden determinarse por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, mediante la utilización de procedimientos de optimización de rutina.

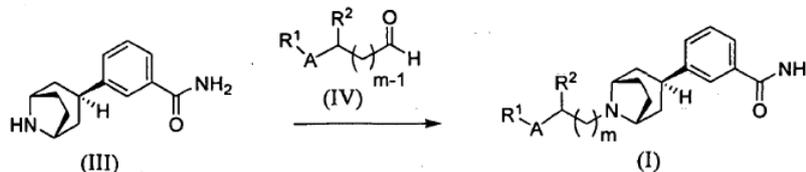
55 Adicionalmente, además, tal y como resultará evidente para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores adicionales, para evitar el hecho de que, algunos grupos funcionales, experimenten reacciones no deseadas. La elección del grupo protector apropiado, para un grupo funcional particular, así como las condiciones apropiadas para la protección y la desprotección, son bien conocidas, en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y

60 eliminación, se encuentran descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Grupos in Organic Syntheses, Third Edition, -Grupos protectores orgánicos en síntesis orgánicas, Tercera Edición -, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicha obra.

En un procedimiento general de síntesis, los compuestos de la fórmula (I), se preparan de la forma que se ilustra en

el Esquema : (Los sustituyentes y las variables que se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación, tienen las definiciones proporcionadas anteriormente, arriba, a menos de que se indique de otro modo.

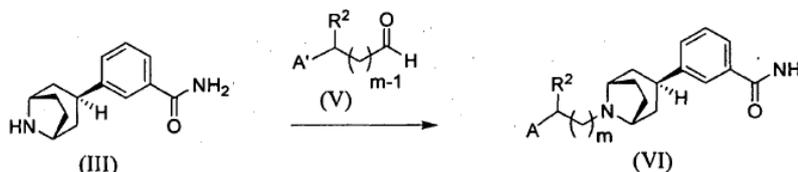
Esquema A



En esta reacción, se procede a N-alkilar, de una forma reductora, un intermediario de la fórmula (III), mediante la reacción con un aldehído de la fórmula (IV), con objeto de proporcionar el producto (I). La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a poner en contacto el intermediario (III), con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes del aldehído (IV), en un diluyente inerte apropiado, tal como el diclorometano, en presencia de una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,9 equivalentes y aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0 °C hasta la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente media hora hasta aproximadamente 3 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. Los agentes reductores típicos, incluyen al triacetoxiborohidruro sódico, al borohidruro sódico, y al cianoborohidruro sódico. El producto (I), se aísla por mediación de medios convencionales.

De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula (I), en donde, A, se encuentra unida a R<sup>1</sup>, vía un átomo de nitrógeno, en A, pueden prepararse mediante un procedimiento de dos etapas, en el cual, un aldehído de la fórmula (V), se acopla a un intermediario (III), de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, para proporcionar un intermediario (VI):

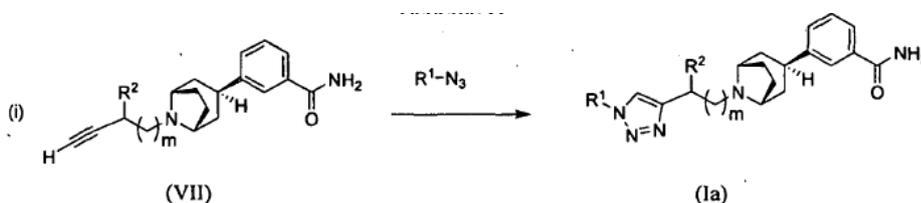
Esquema B

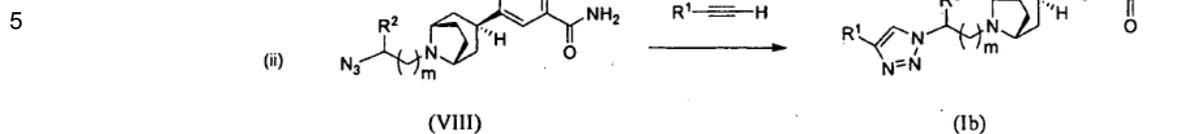


en donde, A', representa A ó una forma protegida de A. Cuando se utiliza una forma protegida de A, entonces, el intermediario de este modo formado, se desprotege, subsiguiente, de una forma convencional, para proporcionar el intermediario (VI). Así, por ejemplo, cuando A representa un anillo de imidazol, puede entonces utilizarse un intermediario (V), en el cual, A' representa un N-bencilimidazol, en la reacción del Esquema B. Se procede, a continuación, a hacer reaccionar el intermediario (V), con un reactivo de la fórmula R<sup>1</sup> - X, en donde, X, es grupo saliente, siendo éste, de una forma preferible, un grupo saliente sulfonato, para proporcionar el producto (I). Así, por ejemplo, cuando X es un metanosulfonato (comúnmente, mesilato), entonces, de una forma típica, el intermediario (V), se pone en contacto con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 3 equivalentes de R<sup>1</sup> - X, en presencia de una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 3 equivalentes de base. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 80 °C hasta los aproximadamente 100 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 24 horas, hasta las aproximadamente 80 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial.

Procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ia) ó (Ib), en donde, A es un anillo de triazol, enlazado de la forma mostrada, se encuentran ilustrados en el Esquema C.

Esquema C

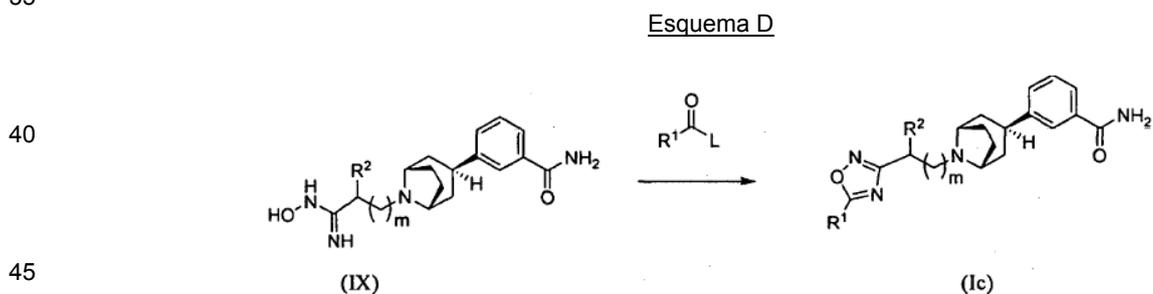




10 en el cual, el anillo de heteroarileno, se forma mediante la reacción de una azida con un alquino. Se ha encontrado el hecho de que, la reacción denominada como reacción del tipo "click", catalizada con cobre (I), es un eficiente procedimiento para la formación de un anillo de heteroarileno, si bien, no obstante, la reacción de una azida con un alquino, puede fomentarse mediante la aplicación de calor, sin la necesidad de utilizar un catalizador, tal y como se conoce por parte de aquéllas personas expertas en el arte de la técnica especializada. La reacción del tipo "click", para preparar un compuesto de la fórmula (Ia), se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a poner en contacto un intermediario (VII), con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1,2 equivalentes de la azida  $R^1 - N_3$ , en un diluyente inerte, de una forma típica, una mezcla de agua y de un alcohol parcialmente miscible con agua, en presencia de una cantidad catalítica de una mezcla de cobre (II), como por ejemplo, sulfato de cobre (II), y un agente reductor, como por ejemplo, ascorbato sódico, el cual produce cobre (I), in situ. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 10 horas, hasta las aproximadamente 24 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. De una forma similar, para preparar los compuestos de la fórmula (Ib), en la cual, m es 1 ó 2, el intermediario de azida (VII), se hace reaccionar con un intermediario de alquino  $R^1 C \equiv CH$ , para preparar un compuesto de la fórmula (Ib), tal y como se muestra en la ruta (ii).

Los compuestos de la fórmula (I), en los cuales, A, es un tetrazol, pueden prepararse mediante reacciones similares a las del Esquema C, facilitado anteriormente, arriba, en el cual, en la ruta (ii),  $R^1 C \equiv CH$ , se reemplaza mediante el correspondiente nitrilo  $R^1 C \equiv N$ . y en la ruta (i), el terminal alquino del intermediario (VII), se reemplaza mediante un intermediario análogo, con un terminal de nitrilo.

Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ic), en donde, A, es un oxadiazol, se ilustra en el Esquema D:



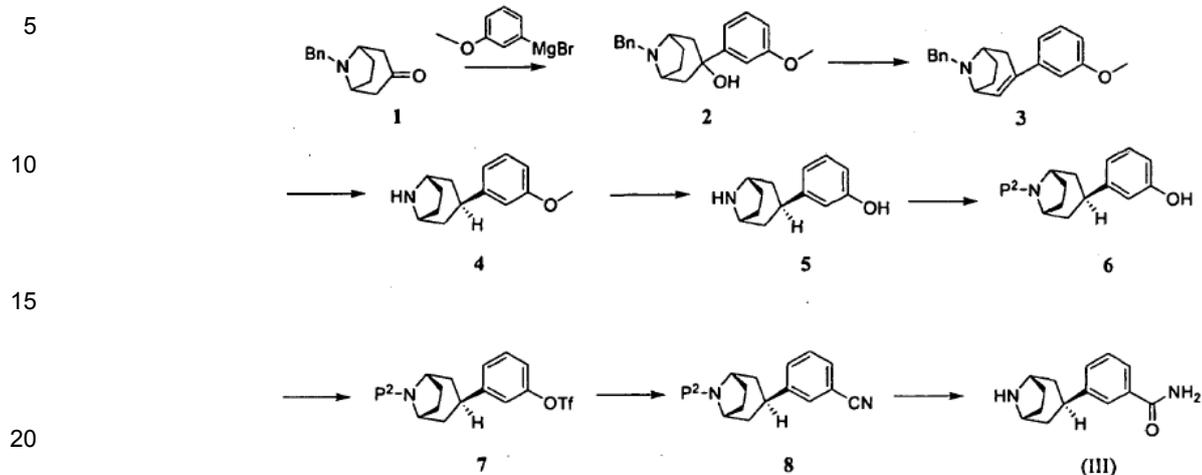
45 en donde, L, representa un grupo halo saliente, de una forma típica, cloro. En la reacción del Esquema D, para formar el anillo de oxadiazol, se procede a poner en contacto un intermediario de carbamimido (IX), con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,2 equivalentes de, por ejemplo, un cloruro de ácido  $R^1 C(O)Cl$ , en un diluyente inerte, en presencia de una cantidad entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 equivalentes de una base, como, por ejemplo, N, N-diisopropiletilamina. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 80 °C hasta los aproximadamente 100 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 2 horas, hasta las aproximadamente 10 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial.

50 Tal y como se ha descrito en los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, en ciertos casos, es conveniente el hecho de preparar compuestos de la fórmula (I), mediante la utilización de un precursor, incluyendo una forma protegida, de la variable  $R^1$ , en lugar de  $R^1$ , en los esquemas facilitados anteriormente, arriba, seguido de una etapa final, en la cual, el precursor, se transforma o se desprotege en uno más etapas, en  $R^1$ .

Los intermediarios utilizados en los Esquemas A a D, anteriormente facilitados, arriba, pueden prepararse a partir de materiales de partida que son fácilmente disponibles. De una forma particular, el intermediario de 8-azabicyclooctano-benzamida (III), puede prepararse de la forma que se ilustra en el Esquema E:

65

## Esquema E



25 en donde, Bn, significa el grupo amino-protector bencilo, -OTf, representa trifluorometano sulfonato (usualmente, triflato), y P<sup>2</sup>, representa el grupo amino-protector, tal como Boc ó trifluoroacetal. La 8-azabicyclo [3.2.1] octanona protegida, se obtiene a partir de fuentes comerciales, y ésta puede prepararse mediante la reacción del 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, con benzilamida y ácido 1, 3-acetonadicarboxílico, en una solución acuosa, ácida, en presencia de un agente tamponante, tal y como se describe en la patente estadounidense U S 2005 / 0 228 014. (Véase también, la patente estadounidense U S 5. 753. 673).

30 En primer lugar, se procede a añadir el intermediario 1, a una solución de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de Grinard consistente en el bromuro 3-metoxifenilmagnesio, en un diluyente inerte. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0 °C hasta los aproximadamente 10 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 1 horas, hasta las aproximadamente 3 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. La transmetalación del reactivo de Grinard, del magnesio, al cerio, mediante la reacción con una cantidad equivalente de cloruro ceroso, previamente a la utilización, es ventajosa, para la obtención de un buen rendimiento productivo del intermediario 2. El sustituyente hidroxilo, se elimina a partir del intermediario 2, mediante el tratamiento con 6N HCl, para proporcionar la sal de clorhidrato del intermediario 3. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 50 °C hasta los aproximadamente 100 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 1 horas, hasta las aproximadamente 3 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial.

45 La hidrogenación del intermediario 3, satura el doble enlace de la porción alqueno, y elimina el grupo protector de bencilo, para proporcionar el intermediario 4. La cristalización del intermediario 4, tal como la sal de clorhidrato, proporciona 4, con una alta estereoespecificidad, para la configuración endo. Tal y como se describe en la Preparación 1 (c), facilita posteriormente, abajo, la impureza exo, no era detectable, mediante la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), en la sal de HCl. De una forma típica, la reacción, se lleva a cabo, procediendo a la exposición de la sal de HCl de 3, disuelta en etanol, a una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición. El grupo metilo, se elimina del intermediario 4, procediendo a poner en contacto una solución enfriada del intermediario 4, en un diluyente inerte, con una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes, de tribromuro de boro, bromuro de hidruro, o tricloruro de boro. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente -80 °C hasta los aproximadamente 0 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 12 horas, hasta las aproximadamente 36 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. El intermediario 5, puede aislarse mediante procedimientos convencionales, como una base libre, o como una sal de bromhidrato. La cristalización de la sal de bromhidrato, proporciona el intermediario 5, con una alta estereoespecificidad en la configuración endo.

60 Cuando se procede a utilizar Boc, en el grupo protector, entonces, el intermediario de fenol, 5, se hace reaccionar, de una forma típica, con aproximadamente 1 equivalente de bicarbonato de di-tert.-butilo (comúnmente, Boc<sub>2</sub>O), para proporcionar el intermediario Boc-prottegido, 6. Los reactivos, de una forma típica, se enfrían a una temperatura de aproximadamente 0 °C y, a continuación, se deja que éstos se calienten, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 12 horas, hasta las aproximadamente 24 horas. Cuando

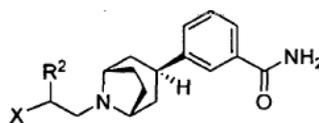
se procede a utilizar el trifluoroacetilo, como el grupo protector, de una forma típica, se procede a hacer reaccionar el compuesto intermediario 5, con aproximadamente 2 equivalentes de anhídrido de trifluoroactilo, con objeto de formar el intermediario protegido 6. A continuación, se procede a poner en contacto el intermediario 6, en un diluyente inerte, con un ligero exceso de por ejemplo, aproximadamente 1,1 sulfonil-cloruro de trifluorometano, en presencia de una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de una base, para proporcionar el intermediario 7, el cual puede aislarse procediendo a llevar a cabo procedimientos del tipo convencional. La reacción del compuesto intermediario 7, con cianuro de zinc, en presencia de un catalizador de metal de transición, proporciona el intermediario 8. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 80 °C hasta los aproximadamente 120 °C, bajo una atmósfera inerte, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 2 horas, hasta las aproximadamente 12 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial.

Finalmente, se procede a hidrolizar y a desproteger el intermediario de nitrilo, para proporcionar el intermediario de carboxamida (III). De una forma típica, en esta reacción, cuando P<sup>2</sup> es Boc, entonces, se procede a poner en contacto el intermediario 8, en un disolvente ácido, como por ejemplo el ácido trifluoroacético, con una cantidad comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 equivalentes, de ácido sulfúrico concentrado. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 50 °C hasta los aproximadamente 80 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 8 horas, hasta las aproximadamente 24 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. El producto, se aísla, de una forma típica, en forma de una base libre. Cuando se procede a hacer reaccionar un grupo protector de trifluoroacetilo, entonces, el intermediario de nitrilo, en primer lugar, se hidroliza en la carboxamida, en ácido sulfúrico concentrado, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. La extinción (interrupción) de la reacción de hidrólisis, mediante la adición de una base, elimina, también, el grupo protector. El producto, se aísla como la base libre, como la sal de ácido clorhídrico.

El intermediario terminal de alqueno (VII), en el esquema C, se prepara, de una forma típica, mediante la reacción del tipo convencional de un reactivo de la forma HC ≡ CCH (R<sup>2</sup>) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> X, en donde, X, es halo, o un grupo saliente halo ó sulfonato, con el intermediario de 8-azabicyclooctano-benzamida (III). Así, por ejemplo, cuando X es halo, entonces, la reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a poner en contacto el intermediario (III), con una cantidad comprendida dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes de haluro de alquilo HC ≡ CCH (R<sup>2</sup>) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> L, en un diluyente inerte, tal como el etanol, el dimetilsulfóxido, o por el estilo. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 25 °C hasta los aproximadamente 80 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente media hora hasta aproximadamente 24 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial.

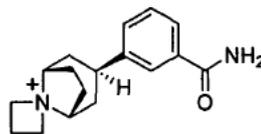
Los reactivos de la azida R<sup>1</sup>-N<sub>3</sub>, se preparan, de una forma conveniente, mediante la reacción de un intermediario R<sup>1</sup>-X, en donde, X, es un grupo saliente, tal como un grupo saliente halo ó sulfonato, siendo éste, de una forma particular, el sulfonato de tolueno (tosilato), con azida sódica. De una forma general, la reacción, se lleva a cabo, procediendo a poner en contacto un reactivo R<sup>1</sup>-X, con una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 equivalentes de azida sódica, en un diluyente inerte. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 25 °C hasta los aproximadamente 90 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente media hora, hasta aproximadamente 90 horas, o bien, hasta que la reacción, se haya completado, de una forma substancial. Los ejemplos correspondientes a la preparación de diversos agentes de azida, se proporcionan abajo, a continuación, incluyendo el uso de alternativas a la azida sódica, en la preparación de los reactivos R<sup>1</sup>-N<sub>3</sub>.

El intermediario provisto de un grupo terminal de azida, (VIII) del Esquema C (ii), puede prepararse, de una forma conveniente, mediante reacciones análogas, con azida sódica, bajo unas condiciones similares de reacción. Así, por ejemplo, un intermediario de la fórmula (VIIIb), en donde, m es 2 y, R<sup>2</sup> es hidrógeno, puede obtenerse mediante la reacción de la azida sódica, con un intermediario de azetidina de la fórmula (XI):



(XI)

en donde, X, es un grupo saliente. Así, por ejemplo, puede obtenerse un intermediario de la fórmula (VIIIb), en donde, m es 2 y, R<sup>2</sup> es hidrógeno, mediante la reacción de la azida sódica, con un intermediario de azetidina de la fórmula (XI):



(XI).

5  
10 Los intermediarios (X) y (XI), se preparan, de una forma típica, a partir de los correspondientes alcoholes, mediante la reacción con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, en presencia de un exceso de una base, tal como la N, N-diisopropiletilamina, de la forma que se describe en los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación. Los precursores de alcohol a (X) y (XI), pueden obtenerse mediante un acoplamiento convencional con haluro de alquilo, al intermediario de 8-azabicyclooctano-benzamida, (III).

15 Finalmente, el intermediario (IX) del Esquema D, puede prepararse mediante la reacción del intermediario (III), con un nitrilo de la forma  $N \equiv CCH(R^2)(CH_2)_mL$ , en donde, L, es un grupo saliente halo, seguido de la reacción con la hidroxilamina.

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

25 Correspondientemente en concordancia, en un aspecto correspondiente a la metodología de la presente invención, ésta, proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un derivado protegido de ésta, comprendiendo, el procedimiento, (a), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), con un compuesto de la fórmula (IV), o bien (b) (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), con un compuesto de la fórmula (V), para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI), y (ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI), con  $R^1 - X$ , para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o bien una sal, o bien un derivado protegido de éste.

30 Adicionalmente, además, la presente invención, proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (Ia), o bien una sal, o bien un derivado protegido de éste, comprendiendo, el procedimiento, el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII), con  $R^1 - N_3$ , para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ia), o bien una sal o bien un derivado protegido de éste; y un procedimiento para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ib), o bien una sal o un derivado protegido de éste, comprendiendo, el procedimiento, el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII), en donde, m es 1 ó 2, con  $R^1 - C \equiv CH$ , para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ib), o bien una sal o un derivado protector de éste.

40 En un aspecto adicional, la invención, proporciona un compuesto de la fórmula (VI), (VII), (VIII), (IX), en donde, las variables A,  $R^2$ , y m, toman cualquiera de los valores que se describen en los aspectos de la invención, los cuales se han dado a conocer anteriormente, arriba.

#### Composiciones farmacéuticas

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

50 Correspondientemente en concordancia, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención, se refiere a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un portador o soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. De una forma opcional, tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden también contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. Cuando se discuten composiciones farmacéuticas, al "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia, en este documento, como el "agente activo". Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "compuesto de la invención", pretende incluir compuestos de la fórmula (I), así como las especies correspondientes a las fórmulas de presentación (Ia), (Ib), y (Ic). El término "compuestos de la invención", incluye, adicionalmente, a las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos del compuesto, a menos de que se indique de otro modo.

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o bien una sal de éste, farmacéuticamente aceptable. De una forma típica, tales tipos de composiciones farmacéuticas, contendrán una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1, en

peso, hasta aproximadamente un 95%, en peso, del agente activo; siendo dicho contenido de agente activo, de una forma preferible, el correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 5%, en peso, hasta aproximadamente un 30%, en peso; y siendo dicho contenido de agente activo, de una forma más preferible, el correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 10%, en peso, hasta aproximadamente un 60%, en peso.

Puede utilizarse cualquier portador (soporte), o excipiente, del tipo convencional, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de la forma o modo de administración que se esté utilizando para tratar a un paciente particular, o del tipo particular de condición médica, o estado de la enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición apropiada, para una forma particular de administración, se encuentra efectivamente dentro del ámbito de los conocimientos de aquellas personas expertas en los artes especializados de la técnica farmacéutica. Adicionalmente, además, los portadores (soportes) o excipientes utilizados en tales tipos de composiciones farmacéuticas de la presente invención, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, a título de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales, se encuentran descritas en Remington: The Science y Practice de Pharmacy, 20th Edition, -La ciencia y la práctica de la farmacia, 20ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, -Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

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

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

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

En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración oral, pueden ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de materias en polvo, de gránulos (granulados); o en forma de soluciones o suspensiones, en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsiones del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; o en forma de elixires o jarabes; y por el estilo; conteniendo, cada una de ellas, una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención, como el agente activo.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención están previstas para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (a saber, cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), éstas, comprenderán, de una forma típica, el agente activo y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o el fosfato dicálcico. De una forma opcional o de una forma alternativa, tales formas de dosificación sólida, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y o / el ácido silícico; ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; humectantes, tales como el glicerol (glicerina); agentes desintegrantes, tales como el agar – agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o

el monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

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

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

Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas, comprenden, típicamente, el ingrediente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilen-glicol, el 1,3-butilenglicol, los aceites (tales como, por ejemplo y de una forma especial, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), la glicerina, el tetrahidrofuril-alcohol, los polietilen-glicoles, y los ésteres de ácidos grados de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener agentes de suspensión, adicionalmente al ingrediente activo, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilen-sorbitol y los ésteres de sorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención, pueden también administrarse transdermalmente, mediante la utilización de sistemas de suministro transdermal y excipientes, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el agente activo, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en el propilen-glicol, el monolaurato de polietilen-glicol, las azacicloalcan-2-onas, y por el estiro, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en los agentes gelificantes, los emulsionantes y los tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

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

Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, puede mezclarse físicamente con un segundo agente terapéutico, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, para formar una composición que comprende un compuesto de la fórmula I, y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, además, los agente terapéuticos, pueden combinarse con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, para forma una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la fórmula I, un segundo agente terapéutico, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, se encuentran típicamente mezclados o batidos, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, mediante la utilización de cualesquiera vías o ruta de administración que se describen aquí, en este documento. De una forma alternativa, los agentes activos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración a un paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se encuentran físicamente mezclados, conjuntamente, antes de la administración, sino que, éstos, se administran simultáneamente, o en tiempos separados, como composiciones separadas. Tales tipos de composiciones, pueden envasarse separadamente, o éstas pueden envasarse conjuntamente, en un equipo a modo de "kit". Los dos agentes terapéuticos, en el equipo a modo de "kit", pueden administrarse mediante la misma ruta o vía de administración, o mediante diferentes vías de administración.

Cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la presente invención, puede utilizarse como el segundo agente terapéutico. De una forma particular, los agentes procinéticos que actúan vía mecanismos distintos al antagonismo de los receptores opiodes mu, pueden utilizarse, en combinación con los presentes compuestos. Así, por ejemplo, los agonistas del receptor 5HT<sub>4</sub>, tales como el tegaserod, el renzapride, el mosapride, el prucalopride, la ((1S, 3R, 5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, la {(1S, 3R, 5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, y el éster metílico del ácido 4-(4-[[2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil]amino]metil]-piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico, y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como el segundo agente terapéutico.

Los agentes procinéticos de utilidad adicionales, y otros agentes para los trastornos o desórdenes individuales, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (como por ejemplo, el consistente en el pumosestrag), los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> a receptor antagonists (como por ejemplo, el consistente en el AGI 001), alpha-2-delta ligandos (como por ejemplo, el PD-217014), los abridores de los canales de cloro (como por ejemplo, la lubiprostona), los antagonistas de la dopamina (como por ejemplo, la itoprida, la metaclopramida, la domperidona), los agonistas del GABA-B (como por ejemplo, el baclofeno, AGI 006), los agonistas opiodes kappa (como por ejemplo, la asimadolina), los antagonistas muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> (como por ejemplo, la acotiamida), los agonistas de la motilina (como por ejemplo, el mitemcinal), los activadores de guanilato ciclasa (como por ejemplo, el MD-1100) y los agonistas de la ghrelina (como por ejemplo, los Tzp 101, RC 1139).

Adicionalmente, además, los compuestos de la presente invención, pueden combinarse con agentes terapéuticos opiodes. Tales tipos de opiodes, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la morfina, la peptidina, la codeína, la dihidrocodeína, la oxicontina, la oxicodona, la hidrocodona, el sufentil, el fentanil, la buprenorfina, la metadona y la heroína.

Se conocen numerosos ejemplos adicionales en tales tipos de agentes terapéuticos, en el arte especializado de la técnica, y cualquiera de tales agentes terapéuticos, pueden ser empleados, en combinación con los compuestos de la presente invención. El agente o agentes secundarios, cuando éstos se encuentran incluidos, éstos se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva, a saber, en cualquier cantidad, la cual produzca un efecto beneficioso, desde el punto de vista farmacéutico, cuando éste agente secundario se co-administra con un compuesto de la presente invención. Las dosis apropiadas para los otros agentes terapéuticos que se administran en combinación con un compuesto de la presente invención, son, de una forma típica, las correspondientes a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 µg / día, hasta los aproximadamente 100 mg / día.

Correspondientemente en concordancia, las composiciones de la presente invención, incluyen, de una forma opcional, un segundo agente terapéutico, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba.

5 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran, de una forma representativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

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

10 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), con lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (200 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en cápsulas de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

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

15 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (20 mg), con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg) y, a continuación, se procede a hacer pasar la mezcla, a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 45, según clasificación estadounidense (Nº 45 mesh U.S.) y ésta se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

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

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (10 mg), con monooleto de polioxietileno-sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y, a continuación, la mezcla, se carga en cápsulas de gelatina dura (310 mg de composición por cápsula).

25 Ejemplo de formulación D: Tabletas para la administración oral

30 Se procede a hacer pasar un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg), a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 45, según clasificación estadounidense (Nº 45 mesh U.S.) y se procede a mezclar, de una forma íntima. Los gránulos de este modo producidos, se secan, a una temperatura de 50 – 60°C, y se hacen pasar a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 18, según clasificación estadounidense (Nº 18 mesh U.S.). Se procede, a continuación, a añadir, a los gránulos, carboximetil-almidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), que se han hecho pasar, previamente, a través de una tamiz, con una malla correspondiente al tamaño nº 60, según clasificación estadounidense (Nº 60 mesh U.S.). después de haber procedido al proceso de mezclado, la mezcla, se comprime en una máquina de producción de tabletas, para proporcionar una tableta que pese 100 mg.

Ejemplo de formulación E: Tabletas para la administración oral

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

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

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

50 Ejemplo de formulación G: Suspensión para la administración oral

Se procede a mezclar, de una forma íntima, los siguientes ingredientes, para formar una suspensión, para la administración oral, la cual contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
60 Cloruro sódico	2,0 g
Metil-parabeno	0,15 g
Propil-parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
65 VEEGUM® K (Vandbilt Co.)	1,0 g

Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

5

Ejemplo de formulación H: composición en forma de una materia seca en polvo.

Se procede a micronizar un compuesto de la presente invención (1 mg), con lactosa (25 mg) y, a continuación, la mezcla resultante, se carga en un cartucho de gelatina para inhalación. Los contenidos del cartucho, se administran mediante la utilización de un inhalador de materia en polvo.

10

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

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

15

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

20

UTILIDAD

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la presente invención, son antagonistas al receptor opioide mu, y así, por lo tanto, se espera el hecho de que, éstos, sean de utilidad para tratar condiciones o trastornos médicos mediatizados por receptores opiodes mu, o asociados con la actividad de los receptores opiodes mu, a saber, las condiciones o trastornos médicos, los cuales mejoran, mediante el tratamiento con un antagonista de los receptores mu. Se espera, de una forma particular, el hecho de que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad para tratar los efectos adversos asociados con el uso de los analgésicos opioides, a saber, los síntomas tales como el constipado o restricción, el vaciado gástrico disminuido, el dolor abdominal, la distensión, las náuseas, y el reflujo gastrointestinal, a los cuales se les denomina, de una forma colectiva, como disfunción del intestino inducida por opioides. Se espera también el hecho de que, los agonistas de los receptores opioides mu de la presente invención, sean de utilidad para tratar el íleo post-operatorio, un trastorno consistente en la motilidad reducida del tracto gastrointestinal, el cual acontece después de una cirugía abdominal, o de otro tipo de cirugía. Adicionalmente, además, se ha sugerido el hecho de que los compuestos antagonistas de los opiodes mu, pueden ser de utilidad para revertir las náuseas y el vómito inducidos por opiodes. Adicionalmente, además, aquéllos antagonistas de los opiodes mu, los cuales exhiben algo de penetración central, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la dependencia o de la adicción a los narcóticos, los fármacos o drogas, al alcohol, al juego, o en la prevención, en el tratamiento y / o en la mejora de la obesidad.

25

30

35

40

Puesto que, los compuestos de la presente invención, incrementan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI), en los modelos animales, se espera el hecho de que, dichos compuestos, sean de utilidad para el tratamiento de los trastornos, del tracto GI, provocados por una motilidad reducida, en los mamíferos, incluyendo a los humanos. Tales tipos trastornos de la motilidad del GI, incluyen, a título de ilustración, a la constipación o restricción crónico, al síndrome del intestino irritable con restricción o constipación predominante (CI-IBS, -del inglés, constipation-predominant irritable bowel -), a la gastroparesis diabética o idiopática, y la dispepsia funcional.

45

Cuando se utilizan para tratar los trastornos o la motilidad reducida del tracto GI, u otras condiciones mediatizadas por los receptores opioides mu, los compuestos de la presente invención, se administrarán entonces de forma oral, en una dosis diaria individual, o en múltiples dosis por día, si bien, pueden también utilizarse otras formas de administración. Así, por ejemplo, de una forma particular, cuando los compuestos de la presente invención, se usan para tratar los íleos post-operatorios, éstos pueden administrarse por vía parenteral. La cantidad de agente activo que se administra por dosis de la cantidad total que se administra por día, se determinará, de una forma típica, por parte de un médico, a la luz de la circunstancias que sean relevantes, incluyendo la condición o trastorno a ser tratada, la ruta de administración que se ha elegido, la composición propia administrada, y su actividad relativa, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y por el estilo.

50

55

Las dosis apropiadas para tratar los trastornos de la motilidad reducida en el tracto GI (gastrointestinal), o de otras condiciones o trastornos mediatizados por los receptores opioides mu, será la correspondiente a un valor que se encuentre en un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,0007 mg / kg / día, hasta los aproximadamente 20 mg / kg / día, de agente activo, incluyendo a un valor que se encuentre en un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,0007 mg / kg / día, hasta los aproximadamente 1,4 mg / kg / día. Así, por ejemplo, para un ser humano que tenga un peso medio de 70 kg, la dosis a administrar, será la correspondiente a un valor que se encuentre en un rango comprendido dentro de unos

60

65

márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 mg por día, hasta los aproximadamente 100 mg por día de agente activo.

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

10 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar un íleo post-operatorio. Cuando se utilizan para tratar un íleo post-operatorio, los compuestos de la presente invención, se administrarán, de una forma típica, de una forma oral, o de una forma intravenosa, en una dosis diaria individual, o en múltiples dosis por día. De una forma preferible, la dosis para tratar un íleo post-operatorio, será la correspondiente a un valor que se encuentre en un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 mg por día, hasta los aproximadamente 100 mg por día.

15 Los antagonistas de los receptores opiodes mu de la presente invención, se administran, de una forma opcional, en combinación con otro agente u otros agentes terapéuticos, administrándose éstos, de una forma particular, en combinación con agentes procinéticos, vía mecanismos no opiodes mu. En concordancia con ello, en otro aspecto de la presente invención, los procedimientos y las composiciones de la invención, comprenden, de una forma adicional, una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

20 De una forma adicional, los compuestos de la presente invención, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar o para estudiar sistemas o muestras biológicos, los cuales tengan receptores opiodes mu, o para descubrir nuevos compuestos que tanga actividad de los receptores opiodes mu. En tales tipos de estudios, pueden emplearse cualesquiera sistemas biológicos apropiados o muestras biológicas apropiadas, los cuales pueden conducirse tanto in vitro como in vivo. Los sistemas biológicos representativos o muestras biológicas representativas apropiados para tales tipos de estudios, incluyen, aunque no un de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las células, a los extractos celulares, a las membranas del plasma, a las muestras de tejidos, a los mamíferos (tales como los ratones, las ratas, los conejillos de india, los conejos, los perros, los cerdos, etc. ) y por el estilo. Los efectos de contactar un sistema biológico o una muestra biológica, los cuales comprendan un receptor opiode mu, con un compuesto de la presente invención, se determinan mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como los consistentes en los ensayos de enlace o unión de radioligandos y el ensayo funcional descrito aquí, en este documento de solicitud de patente, o los ensayos funcionales que se conocen en el arte especializado de la técnica. Tales tipos de ensayos funcionales, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los cambios mediatizados por ligandos en el monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP), los cambios mediatizados por ligandos en la actividad de la enzima adenilil ciclase, los cambios mediatizados por ligandos en la incorporación de análogos trifosfato de guanosa (GTP), tales como los consistentes en el [<sup>35</sup>S] GTPγS (5'-O-(γ-tio) trifosfato de guanosa) o el GTP-Eu, en membranas aisladas, vía intercambio catalizado por receptor de análogos de GTP, por análogos de GDP, y cambios mediatizados por ligandos en iones de calcio intracelulares, libres. Una concentración apropiada de un compuesto de la presente invención, para tales tipos de estudios de estudios, será la correspondiente a un valor que se encuentre en un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde un valor de aproximadamente 1 nanomolar, hasta un valor de aproximadamente 500 nanomolar.

25 Cuando los compuestos de la presente invención se usan como herramientas de investigación para el descubrimiento de nuevos compuestos, los cuales tengan actividad de los receptores opiodes mu, se procede entonces a comparar los datos de enlace o unión, o funcionales, para un compuesto de ensayo o para un grupo de compuestos de ensayo de la presente invención, para identificar los compuestos de ensayo que tengan una actividad superior de enlace o unión, o funcional, en el caso en el que haya alguno. Este aspecto de la presente invención, incluye, como formas separadas de presentación, a ambos, la generación de los datos de comparación (mediante la utilización de los ensayos apropiados), y el análisis de los datos de ensayo, para identificar los compuestos de ensayo que sean de interés.

30 Entre otras propiedades, los compuestos de la presente invención, según se ha encontrado, exhiben una potente unión a los receptores opiodes mu, y un reducido agonismo, o ningún agonismo, en los ensayos funcionales de los receptores mu. Así, por lo tanto, los compuestos de la presente invención, han demostrado una actividad predominantemente periférica, al proceder a su comparación con la actividad del sistema nervioso central, en modelos animales. Así, por lo tanto, puede esperarse el hecho de que, estos compuestos, reviertan las reducciones inducidas por opiodes, en la motilidad GI (motilidad en el tracto gastrointestinal), sin no obstante por ello interferir con los efectos centrales beneficiosos de la analgesia. Estas propiedades, así como también la utilidad de los compuestos de la presente invención, pueden demostrarse, mediante la utilización de varios ensayos in vitro e in vivo, los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte de la técnica especializada. Los ensayos que son representativos, se describen, en mayor detalle, en los ejemplos que se facilitan abajo, a

continuación.

### EJEMPLOS

5 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos, se facilitan con objeto de ilustrar la presente invención, y éstos no pretenden, en ningún caso, limitar el ámbito de la invención. En los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación, las abreviaciones que siguen a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo. Las abreviaciones que no se encuentran definidas, en la lista que se facilita abajo, a continuación, tienen sus significados aceptados de una forma general.

10 AcOH = ácido acético  
 Boc = *tert.*-butoxicarbonilo  
 (Boc)<sub>2</sub>O = dicarbonato de di-*tert.*-butilo  
 DABCO = 1,4-diazaobicyclo [2,2,2] octano- trietilenediamina  
 DCM = diclorometano  
 15 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina  
 DMA = dimetilacetamida  
 DMAP = dimetilaminopiridina  
 DMF = *N,N*-dimetilformamida  
 DMSO = dimetil-sulfóxido  
 20 EtOAc = acetato de etilo  
 EtOH = etanol  
 HATU = *N,N,N,N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1 -il)uronio hexafluorofosfato  
 MeCN = acetonitrilo  
 MeOH = metanol  
 25 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano  
 MTBE = éter *tert.*-butil-metilico  
 PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano

30 Los reactivos (incluyendo a las aminas secundarias) y los disolventes, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Las reacciones, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos de que se encuentre anotado de otro modo. El progreso de las mezclas de reacción, se controló mediante cromatografía fina TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC analítica), y espectrografía de masas, cuyos detalles se facilitan más abajo, a continuación, y de una forma separada, en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de reacción, se procesaron de la forma que se describe de una forma específica en cada reacción; de una forma usual, se procedió a su purificación, mediante procedimientos de extracción y de otros procedimientos de purificación, tales como los consistentes en la cristalización dependiente de la temperatura, y dependiente de la cristalización, y la precipitación. De una forma  
 35 adicional, las mezclas de reacción, se purificaron de una forma rutinaria, mediante HPLC de preparación; un protocolo general de éste procedimiento, es el que se describe más abajo, a continuación. La caracterización de los productos de reacción, se llevó a cabo, de una forma rutinaria, mediante espectrometría de masas y <sup>1</sup>H-NMR. Para la medición de la NMR, se procedió a disolver las muestras, en disolvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>, ó DMSO-*d*<sub>6</sub>) y, se procedió a adquirir el espectro de <sup>1</sup>H-NMR, con un instrumento del tipo "Varian Gemini 2000 instrument" (de 300  
 45 MHz), bajo unas condiciones de observación estándar. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos, se llevó a cabo mediante un procedimiento de ionización por proyección pulverizada (ESMS), con un instrumento de la firma Applied Biosystems (Foster City, CA), modelo "API 150 EX", o con un instrumento de la firma Agilent (Palo Alto, CA), modelo 1100 LC/MSD"

50 Preparación 1: 3-endo-(8-Azabicyclo [3. 2. 1] oct-3 -il) benzamida

#### a. 8-Bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] octan-3-ol

55 A un matraz de 3 l de capacidad, se le añadió cloruro ceroso en polvo (194 g, 0,79 mol). A continuación, se procedió a rociar el matraz con nitrógeno, y se añadió THF (800 ml). La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la mezcla, se le añadió bromuro de 3-metoxifenil-magnesio en THF ~ 1 M (800 ml, 0,87 mol), mediante procedimiento de goteo. La suspensión resultante, se agitó, a una temperatura de 3 °C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Se procedió, a continuación, a añadir una solución de 8-bencil-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1 ] octan-3-ona (120,4 g, 0,56 mol) en THF (200 ml), mediante procedimiento de goteo, al  
 60 mismo tiempo que se mantenía la temperatura interna a un nivel de -5 °C. La solución resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla de reacción, se añadió a un matraz, el cual contenía HCl 6 N (800 ml), manteniendo la temperatura a un nivel de 10 °C . Después de haber procedido a eliminar el disolvente, mediante evaporación rotativa, la mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Los sólidos, se aislaron mediante filtrado, éstos se lavaron con HCl 6 N (70 ml) y acetonitrilo (3 x 70  
 65 ml), y se secaron, para proporcionar la sal de HCl del intermediario del epígrafe, como un sólido de tonalidad

blanquecina (161 g).

b. 8-Bencil-3-metoxifenil-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ]oct-2-eno

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

c. 3-endo-(3-Metoxifenil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] octano

20 Al 8 -bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-2-eno (en EtOH al 95 %, 400 ml, 0,20 mol), preparado en la  
 etapa previa, se le añadió HCl 6 M (45 ml) y, a continuación, MetF (50 ml). La mezcla de reacción se purgó con  
 nitrógeno, ésta se calentó a una temperatura de 40 °C, y se añadió paladio sobre carbono (10 %, en peso, 8 g). El  
 reactor, se presurizó con hidrógeno (3 x 20 psi) y, a continuación, éste se hidrogenó, a 20 psi, a una temperatura de  
 40 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró, a través de Celite, se  
 25 concentró, se lavó con MetF (2 x 100 ml), se filtró a través de un filtro de vidrio grueso, se lavó con MetF (10 ml), y  
 se secó en el filtro, para proporcionar la sal de HCl del intermediario del epígrafe, como un sólido de color blanco (31  
 g, isómero individual, (isómero *exo* no detectable mediante HPLC)). Se recuperó una cantidad adicional de 5,2 g de  
 producto, a partir del licor madre.

d. 3-endo-(8-Azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-3 -il)-fenol

30 A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió clorhidrato de 3-*endo*-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] octano  
 (115 g, 0,45 mol) y ácido bromhídrico (48 %, en peso, en agua, 100 ml, 0,88 mol). La mezcla se calentó a una  
 temperatura de 120 °C y se mantuvo a dicha temperatura, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, mediante  
 35 agitación. Se procedió a añadir una cantidad adicional de la solución de ácido bromhídrico (25 ml) y, a continuación,  
 la mezcla de reacción, se calentó, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 6 horas y, después, ésta  
 se enfrió, a una temperatura de 70 °C. Subsiguientemente, se procedió a añadir acetonitrilo (200 ml) y, la  
 suspensión resultante, se enfrió, a una temperatura de 10 °C y, a continuación, ésta se filtró y, la torta de filtrado, se  
 lavó con acetonitrilo (50 ml), para proporcionar la sal de HBr del intermediario del epígrafe (99 g, > 99 % puro) como  
 un sólido blanco, de aspecto granular.

e. 2,2,2-Trifluoro-1-[3-endo-(3-hidroxifenil) -8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-8 -il] etanona

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

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

55 A un matraz de 500 ml de capacidad, se le añadió la solución de acetato de etilo (220 ml) del intermediario de la  
 etapa previa (32,8 g, 0,11 mol) y trietilamina (23 ml, 0,17 mol). A continuación, la solución se enfrió, a una  
 temperatura de 5 °C y, después, se procedió a añadir cloruro de trifluorometano-sulfonilo (14 ml, 0,13 mol), mediante  
 procedimiento de goteo. Subsiguientemente, se dejó que, la mezcla, se calentara a una temperatura de 25 °C, y ésta  
 60 se agitó, a dicha temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió, a continuación, a añadir  
 bicarbonato sódico saturado (200 ml) y, las capas, se separaron, y subsiguientemente, se añadió salmuera (150 ml)  
 a la capa orgánica y, las capas, se separaron otra vez, y el disolvente, se eliminó de la capa orgánica, para  
 proporcionar el intermediario crudo del epígrafe.

g. 3-endo-[8-(2,2,2-Trifluoroacetil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-3 -il]-benzonitrilo

5 A un matraz de 100 ml de capacidad, se le añadió el éster 3-*endo*-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil)-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il] fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (25,3 g, 58,7 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0) (0,81 g, 0,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (1,01 g, 1,8 mmol), y cianuro de zinc (4,2 g, 35,8 mmol). A continuación, se procedió a purgar el matraz, con nitrógeno, por un número de tres veces, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, éste, se emplazó bajo la acción de vacío a disposición en el recinto, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Subsiguientemente, se procedió a añadir, al matraz, DMF (150 ml) y agua destilada (2,5 ml). La solución se purgó con nitrógeno mediante agitación durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, ésta se calentó a una temperatura de 120 °C, y se agitó, a una temperatura de 120 °C, bajo la acción de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Una vez que la reacción se hubo completado, se añadieron 20 g de producto procedente de un lote previo, preparado mediante el mismo procedimiento, y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos.

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

#### 25 h. 3-*endo*-(8-Azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il) benzamida

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

#### Preparación 2: 3-*endo*-(8-Prop-2-inil-8-azabicyclo[3. 2. 1] oct-3-il) benzamida

45 Se procedió a añadir bromuro de propargilo (80 % mol, en peso, en tolueno) (0,742 ml, 6,66 mmol) a una solución agitada de 3-*endo*-(8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3 -il)-benzamida (1,53 g, 6,66 mmol) y DIPEA (2,32 ml, 13,31 mmol) en etanol (25 ml) a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 24 horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo, se repartió entre cloroformo (100 ml) y NaOH 1 M (25 ml). La capa orgánica, se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró bajo, la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (cloroformo y, después, cloroformo al 90%: [metanol : hidróxido amónico 9 : 1]) para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,36 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7,80 (d, 1 H ), 7,59 (m, 1 H ), 7,43 (m, 1 H ), 7,32 (m, 1 H ), 6,45 (bs, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 3H), 2,40 - 2,47 (m, 2H), 2,23 (m, 1 H ), 1,92 - 1,96 (m, 2H), 1,62 - 1,68 (m, 2H), 1,45 - 1,50 (m, 2H); (m / z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>: 269,17; encontrado: 269,2.

#### 55 Preparación 3: 3-*endo*-[8-(2-Azidoetil)-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il]-benzamida

##### a. 3-*endo*-[8-(2-Hidroxietil)-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il]-benzamida

60 Se procedió a añadir bromoetanol (0,222 ml, 3,13 mmol), a una solución agitada de 3-*endo*-(8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il)-benzamida (600 mg, 2,61 mmol) y DIPEA (1,36 ml, 7,83 mmol) en etanol (10 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60 °C, y después de un transcurso de tiempo de 30 minutos y, después de 4 horas, se procedió a añadir una cantidad adicional de bromoetanol (0,111 ml, 1,56 mmol). Después de un transcurso de tiempo adicional de 12 horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (m / z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 275,18; encontrado: 275,0.

b. 3-endo-[8-(2-Cloroetil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct -3-il]-benzamida

5 se procedió a añadir cloruro de metanosulfonilo (0,264 ml, 3,39 mmol) a una suspensión agitada del producto crudo de la etapa previa (2,61 mmol) en DIPEA (4,09 ml, 23,48 mmol), y diclorometano (20 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, se procedió a añadir una cantidad  
 10 adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,264 ml, 3,39mmol). Después de un transcurso de tiempo adicional de 12horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo, se diluyó con cloroformo (40 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso(15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se  
 concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite crudo, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (*m / z*) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O : 293,14; encontrado : 293,2.

c. 3-endo-[8-(2-Azidoetil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

15 Se procedió a añadir azida sódica (238 mg, 3,65 mmol), a una solución agitada del producto crudo procedente de la etapa previa (2,61 mmol) en DMF (20 ml) a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, la mezcla de reacción, se concentró, a un volumen de aproximadamente 5 ml, ésta se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa, se extrajo, de una forma  
 20 adicional, con acetato de etilo (2 x 70 ml), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso(10 ml) y se extrajo, otra vez, con acetato de etilo (50 ml) y cloroformo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y éstas se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (cloroformo y, después, 95 % cloroformo : [metanol: hidróxido amónico 9 : 1] ) para proporcionar el  
 25 compuesto del epígrafe (507 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,63 (s, 1 hora), 7,45 CDCl<sub>3</sub> (ppm) (d, 1 h ), 7,30 (d, 1 h ), 7,19 (dd, 1 hora), 6,14 (bs, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 4H), 2,97 - 3,02 (m, 1 H ), 2,38 - 2,41 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 1,80 - 1,84 (m, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 4H); (*m / z*) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O : 300,18; encontrado : 300,2.

Preparación 4: 3-endo-[8-(2-Azidopropil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]-benzamidaa. 3-endo-[8-(2-Hidroxiopropil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

30 Se procedió a añadir bromopropanol (0,173 ml, 1,91 mmol), a una solución agitada de 3-endo-(8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il)-benzamida (400 mg, 1,74 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,22 mmol) en etanol (7 ml) a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 60 °C y después de un  
 35 transcurso de tiempo de 4 horas, se procedió a añadir una cantidad adicional de bromopropanol (0,024 ml, 0,26 mmol), Después de un transcurso de tiempo adicional de 12 horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

b. metanosulfonato de 3-endo-(3-Carbamoilfenil)espiro[azetidín-1,8'-bicyclo [ 3. 2. 1] octan]-1-io

40 Se procedió a añadir cloruro de metanosulfonilo (0,253 ml, 3,26 mmol), a una suspensión agitada del producto crudo procedente de la etapa previa (1,74 mmol) en DIPEA (2,73 ml, 15,66 mmol) y DCM (20 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo adicional de 3 horas, se añadió una cantidad adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,135 ml, 1,74 mmol). Después de un transcurso de tiempo  
 45 adicional de 60 horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite crudo , el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (*m / z*) : [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>N<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O : 271,18; encontrado : 271,0.

c. 3-endo-[8-(2-Azidopropil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

50 Se procedió a añadir azida sódica (136 mg, 2,09 mmol), a una solución agitada del producto crudo de la etapa previa (1,74 mmol) en DMF (15 ml), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 60 h, la mezcla de reacción, se interrumpió, extinguiéndola mediante la adición de agua (10 ml), basificada con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (10ml) y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y cloroformo (2 x 20 ml).  
 55 Las capas orgánicas, se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se filtraron, para después concentrarlas bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (cloroformo y, después, cloroformo al 95%: [metanol : hidróxido amónico 9 : 1 ]) para proporcionar el compuesto del epígrafe (315 mg). (*m / z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O : 314,20; encontrado: 314,3.

Preparación 5: 3-endo-[8-[3-(N-Hidroxycarbamimidoil)-propil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

60 A una solución de 3-endo-(8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il)-benzamida (111,3 mg, 0,48 mmol) en EtOH (1,5 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió DIPEA (124,1 mg, 0,96 mmol), seguido de 4-bromobutanonitrilo (71,0 mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, después, se enfrió, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 60 horas y, después, se calentó  
 65

a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 8 horas, antes de que ésta se enfriara a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a tratar la mezcla de reacción, con hidroxilamina al 50% (95,0 mg, 1,44 mmol), a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se añadió hidroxilamina acuosa al 50% adicional (95,0 mg, 1,44 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó durante el transcurso de toda la noche, ésta se concentró y, el residuo, se disolvió en agua (4,0 ml). La solución se acidificó a un valor pH de 3,0, con HCl concentrado. La mezcla, se filtró y se concentró, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como su sal de bis TFA (118,9 mg). (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : 331,20; encontrado : 331,4.

#### 10 Preparación 6: Azida ciclohexilmetílica

Se procedió a añadir bromuro de ciclohexilmetilo (200 mg, 1,13 mmol) a una solución 0,5 M, agitada, de azida sódica en DMSO (2,48 ml, 1,24 mmol) a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 21 horas, la reacción, se interrumpió, extinguiéndola, mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y éstas se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe como un aceite crudo (136 mg), el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

#### 20 Preparación 7: azida ciclohexílica

Se procedió a añadir bromuro de ciclohexilo (2,74 ml, 0,023 mol), a una solución 0,5 M, agitada, de azida sódica en DMSO (50 ml, 0,025 mol), a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 75 °C, detrás de una pantalla de protección contra ráfagas explosivas, y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a continuación, mediante un baño de hielo, ésta se interrumpió, extinguiéndola mediante la adición de agua, (75 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron, (MgSO<sub>4</sub>), y éstas se filtraron y se concentraron, bajo la acción del, vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite crudo (2,4 g), el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

#### 30 Preparación 8: 2-Azidociclohexano

A una solución de 7-oxa-biciclo [4.1.0] heptano (0,300 g, 3,06 mmol) en acetona (3 ml), se le añadió azida sódica (0,504 g, 7,75 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La acetona, se eliminó bajo la acción del vacío y, el producto, se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (46 mg).

#### Preparación 9: 4-Azidometil-1,1-difluorociclohexano

##### 40 a. (4,4-Difluorociclohexil)metanol

A una solución de éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (0,50 g, 2,6 mmol), enfriada a una temperatura de 0 °C, en éter dietílico (20 ml) se le añadió hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano 1,0 M (2,6 ml, 2,6 mmol), mediante procedimiento de goteo. La reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La reacción, se interrumpió, extinguiéndola, de una forma cuidadosa, con agua (2,0 ml) seguido de la adición de NaOH 1,0 N (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, ésta se filtró través de un tampón de celite, y se lavó con éter dietílico (20 ml). Se procedió a recoger la capa orgánica, ésta se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite crudo (465 mg) el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

##### 50 b. 4,4-Difluorociclohexilmetil-éster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución del producto crudo de la etapa previa (465 mg, 0,31 mmol) y trietilendiamina (0,346 mg, 0,31 mmol), enfriada a una temperatura de 0 °C, en diclorometano (20 ml), se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,589 g, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, después, ésta se lavó con HCl 0,5 N (20 ml). Se procedió a recolectar la capa orgánica, y ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía de columna, flash (de evaporación instantánea) para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco (748 mg).

##### 60 c. 4-Azidometil-1,1-difluorociclohexano

A una solución de 4,4-difluorociclohexilmetil-éster del ácido tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadió azida sódica (32 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (5 ml). La capa orgánica, se lavó con agua (2 x 5 ml), ésta se recolectó, se secó sobre

sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, la cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

#### Preparación 10: 3-Azidometilpentano

5

##### a. Éster 2-etilbutílico del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución de 2-etil-1-butanol (1,00 g, 9,79 mmol), trietilendiamina (1,32 g, 11,7 mmol) en DCM (30 ml, 0,5 mol), enfriada a una temperatura de 0 °C, se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,96 g, 10,3 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se extrajo con NaOH 1,0 N (2 x 40 ml). Se procedió a recoger la capa orgánica, ésta se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se aisló, mediante evaporación rotativa, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,40 g).

10

##### b. 3-Azidometilpentano

15

A una solución del producto de la etapa previa (2,40 g, 9,36 mmol) en DMF (15 ml, 0,19 mol), se le añadió azida sódica (0,86 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante el transcurso de toda la noche, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se lavó con agua (3 x 75ml). La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se filtró, y se concentró, a la temperatura ambiente, bajo la acción de un ligero vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,0 g).

20

#### Preparación 11: 1-Bencil-1H-imidazol-4-carbaldehído

A una solución de imidazolcarboxaldehído (1,0 g, 10,4 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato sódico (2,2 g, 20,8 mmol). Se procedió, a continuación, a tratar la mezcla, con una solución de bromuro de bencilo (1,77 g, 10,4 mmol) en DMF (5 ml), mediante procedimiento de goteo y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 100 °C. La mezcla de reacción, se repartió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y, éstas, se concentraron, para proporcionar un aceite de tonalidad marrón oscuro (1,14 g). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: 187,21; encontrado : 187,3. <sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 400MHz) δ (ppm): 9,67 (s, 1 H), 8,22, 8,08, 7,96, 7,90 (4 juegos de juegos de singletes, 2H total), 7,30 - 7,24 (m, 5H), 5,49 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H).

25

30

#### Preparación 12: 1-Ciclohexil-1H-imidazol-4-carbaldehído

A una solución de imidazolcarboxaldehído (60 mg, 0,63 mmol) en DMF (0,4 ml), se le añadió carbonato sódico (132 mg, 1,26 mmol). Se procedió, a continuación, a tratar la mezcla, con una solución de bromuro de ciclohexilo (152 mg, 0,94 mmol) en DMF (0,4 ml) mediante procedimiento de goteo y, ésta, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. La mezcla de reacción, se repartió entre EtOAc (2 ml) y agua (2 ml), y la capa acuosa, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional (66 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O : 179,11; encontrado : 179,2.

35

40

#### Preparación 13: 3-endo-[8-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1 ] oct-3-il]-benzamida

##### a. 3-endo-[8-(3-Bencil-3H-imidazol-4-ilmetil)-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1 ] oct-3-il]-benzamida

45

A una suspensión de la sal de HCl de la 3-endo-(8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-3-il)-benzamida (600 mg, 2,25 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió 3-bencil-3H-imidazol-4-carbaldehído (502 mg, 2,70 mmol), seguido de triacetoxiborohidrato sódico (572 mg, 2,70 mmol). La solución, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar la mono-sal de TFA del intermediario del epígrafe, (432 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O : 401,23; encontrado : 401,6.

50

##### b. 3-endo-[8-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1 ] oct-3-il]-benzamida

55

A una solución del producto de la etapa previa en etanol (10 ml), se le añadió hidróxido de paladio (20% en peso, 86 mg). El recipiente de reacción, se purgó tres veces, bajo un globo de hidrógeno y, la mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. El residuo de paladio, se filtró, mediante la utilización de un filtro del tipo Millipore, y éste se lavó con EtOH. La capa orgánica, se concentró, para proporcionar un sólido de color blanco (320 mg). (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O : 311,18; encontrado : 311,4.

60

#### Preparación 14: 3-endo-[8-((S)-3-Azido-3-fenilpropil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1 ] oct-3-il]benzamida

##### a. (S)-3-hidroxi-3-fenilpropil-éster del ácido tolueno-4-sulfónico

65

A una solución de (S)-1-fenil-propano-1,3-diol (0,5 g, 3,3 mmol) y trietilendiamina (368 mg, 3,3 mmol) en DCM (40 ml) enfriada a una temperatura de 0 °C, se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,96 g, 0,0103 mol) en DCM (20 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, después, ésta se filtró, a través de un tampón de sílice. La sílice, se lavó con DCM y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite crudo (0,485 mg).

b. 3-endo-[8-((S)-3-Azido-3-fenilpropil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1]oct-3-il] benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (485 mg, 1,57 mmol) y bicarbonato sódico (198 mg, 2,4 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), se le añadió 3-endo-(8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1]oct-3-il) benzamida (362 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró.

A una solución del sólido resultante y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (470 ml, 3,1 mmol) en DCM (50 ml), enfriada a una temperatura de 0 °C, se le añadió azida difenilfosfónica (680 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 días, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se lavó con agua (2 x 50 ml) y ésta se filtró, a través de un tampón de celite. La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo, se purificó, mediante HPC de preparación, y éste se extrajo con diclorometano y NaOH 1,0 N, para proporcionar el compuesto del epígrafe (165 mg). (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O : 390,22 ; encontrado : 390,3.

Ejemplo 1: 3-endo-[8-(1-Ciclohexil-1H-[ 1.2.3 ] triazol-4-ilmetil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]benzamida

Se procedió a añadir azida ciclohexílica (466 mg, 3,73mmol), a una suspensión agitada de 3-endo-(8-prop-2-inil-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il) benzamida en *tert*-butanol / agua (1 : 1, 25 ml). A la mezcla de reacción, se le añadió una solución 1M de ascorbato de sodio en agua (0,373 ml, 0,373 mmol), seguido de sulfato de cobre pentahidratado (9 mg, 0,03 7mmol) y la mezcla de reacción, se agitó, de una forma vigorosa, detrás de una pantalla de protección contra ráfagas explosivas, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo, se diluyó con AcOH / agua (1 : 1), éste se filtró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del epígrafe. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H ), 7,48 (m, 1 H ), 4,55 (m, 1 H ), 4,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,74 - 2,78 (m, 2H), 2,50 - 2,56 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 4H), 1,76 - 1,97 (m, 8H), 1,48 - 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 1 h ); (m / z) : [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O : 394,26 ; encontrado : 394,5.

Ejemplo 2: 3-endo-[8-[1-((2R,3R)-2-Hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]benzamida

A una solución de 3-endo-(8-prop-2-inil-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il) benzamida (80 mg, 0,30 mmol) y 2-azidociclohexanol (46 mg, 0,33 mmol) en agua (0,5 ml) y *tert*-butanol (0,5 ml) se le añadió L-ascorbato (+)-sódico (32 mg, 0,016 mmol) y algunos pocos granos de sulfato de cobre (II) pentahidratado. La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, ésta se concentró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como la sal de TFA (55,7 mg). (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 410,25; encontrado : 410,2.

Ejemplos 3 y 4: 3-endo-[8-[1-(4-Fluorociclohex-3-enil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]benzamida (Ejemplo 3) y 3-endo-[8-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il]benzamida (Ejemplo 4)

a. 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución de 1,4-dioxa-espiro [4.5] decan-8-ol (1,0 mg, 6,3 mmol) y trietilendiamina (0,780 mg, 7,0 mmol) enfriada a una temperatura de 0 °C en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,31 g, 7,0 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, después, ésta se lavó con 0,5 N HCl (20 ml). La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,0 g) el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional.

b. 3-endo-[8-[1-(1,4-Dioxa-espiro [4.5] dec-8-il)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]benzamida

A una solución del producto crudo de la etapa previa en DMF (15 ml), se le añadió azida sódica (0,617 mg, 9,5 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, y después, se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y ésta se concentró, a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a añadir, al aceite crudo resultante y 3-endo-(8-

prop-2-inil-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il)benzamida (1,8 g, 6,7 mmol) en agua (10 ml) y *tert.*-butanol (10 ml), L-ascorbato de (+)-sodio (696 mg, 3,51 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (100 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, ésta se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,2 g) el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> : 452,26; encontrado : 452,2.

c. 3-endo-{8-[1-(4-Oxociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida

Se procedió a agitar una solución del producto crudo de la etapa previa (2,2 g, 4,9 mmol) en una mezcla de acético ácido (5 ml), agua (10 ml), y ácido trifluoroacético (400 ml), a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se purificó, mediante HPLC de preparación. La sal de TFA resultante, se suspendió en DCM (50 ml) y ésta se lavó con una mezcla de salmuera (45 ml) y NaOH 6,0 N (5 ml). La capa orgánica, se recolectó, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,4 g). (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 408,23; encontrado : 408,4.

d. 3-endo-{8-[1-(4-Fluorociclohex-3-enil)-1H,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (Ejemplo 3) y 3-endo-{8-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (Ejemplo 4)

A una solución de 3-endo-{8-[1-(4-oxociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (280 mg, 0,687 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió trifluoruro de dietilamino-azufre (100 ml, 76 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, a la temperatura ambiente, ésta se diluyó con DCM (10 ml) y se interrumpió, extinguiéndola, de una forma cuidadosa, con agua (5 ml). La reacción, se basificó a un valor pH de 14, con NaOH 6,0 N. La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionare los compuestos del epígrafe, como la sal de TFA : Ejemplo 3 (90,6 mg) (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O : 410,23; encontrado : 410,4. Ejemplo 4 (35 mg) (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O : 430,23; encontrado 430,4.

Ejemplo 5: 3-endo-{8-[1-(4-Fluorociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida

A una solución de la sal de TFA de la 3-endo-{8-[1-(4-fluorociclohex-3-enil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (80 mg, 0,152 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió paladio (10% en peso, sobre carbón activo, 16 mg). La mezcla de reacción se agitó durante el transcurso de toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador, se eliminó, mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar los dos estereoisómeros, en el anillo de ciclohexilo del compuesto del epígrafe, como sus sales de TFA. (21,0 mg y 12,5 mg) (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O : 412,24; encontrado : 412,4.

Ejemplo 6: 3-endo-{8-[1-(4-Hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benza-mida

A una solución de 3-endo-{8-[1-(4-oxociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (100 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml) se le añadió borohidrato sódico (10 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, se concentró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar los dos estereoisómeros en el anillo de ciclohexilo del compuesto del epígrafe, como sus sales de TFA. (91,4 mg y 20,7 mg) (m / z) : [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 410,25; encontrado : 410,2.

Ejemplo 7: 3-endo-(8-[1-[(Bencilmetil-carbamoil)metil]-1H-[1. 2. 3 ] triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3.2.1] oct-3-il) benzamida

a. ácido 4-[3-endo-(3-Carbamoil-fenil)-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1] oct-8-ilmetil]-[1. 2. 3] triazol-1-il}-acético

Se procedió a añadir hidróxido de litio (34 mg, 0,82 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido 4-[3-endo-(3-carbamoil-fenil)-8-aza-biciclo [ 3. 2. 1] oct-8-ilmetil]-[1. 2. 3] triazol-1-il}-acético (270 mg, 0,68 mmol) en etanol (10 ml), a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con HCl 1M (5 ml) y, la solución, se concentró, bajo la acción del vacío (x 2), para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional. (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> : 370,19; encontrado : 370,2.

b. 3-endo-(8-[1-[(Bencilmetil-carbamoil)metil]-1H-[1. 2. 3 ] triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il) benzamida

Se procedió a añadir *N*-Bencilmetilamina (0,019 ml, 0,15 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol), a una solución agitada del producto de la etapa previa (28 mg, 0,076 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 2 horas y 30 minutos, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, se diluyó con AcOH / agua (1:1, 1ml), se filtró y se purificó, mediante HPLC de preparación, para

proporcionar el compuesto del epígrafe. (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> : 473,27; encontrado : 473,4.

Ejemplo 8: 3-endo-[8-[2-(4-Propil-[1. 2. 3] triazol-1-il)-etil]-8-aza-biciclo [3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

5 Se procedió a añadir 1-pentino (0,01 ml, 0,10 mmol), a una suspensión agitada de 3-endo-[8-(2-azidoetil)-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il]-benzamida (30 mg, 0,10 mmol) en *tert*.-butanol / agua (1 : 1, 1,5 ml). A continuación, se añadió una solución 1 M de ascorbato sódico en agua (0,01 ml, 0,01 mmol), a la mezcla de reacción, seguido de sulfato de cobre pentahidratado (1 mg) y, la mezcla de reacción, se agitó, de una forma vigorosa. Después de un transcurso de tiempo de 14 horas, se procedió a añadir 1-pentino adicional (0,02 ml, 0,20 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo, se diluyó con AcOH / agua (1 : 1), éste se filtró, y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del epígrafe (5,1 mg) (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O : 368,25; encontrado : 368,2.

15 Ejemplo 9: 3-endo-(8-[3-[4-(2,4-Difluorofenil)-1. 2. 3] triazol-1-il]-propil)-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il] benza-mida

Se procedió a añadir una solución de 3-endo-[8-(2-azidopropil)-8-azabicyclo[3. 2. 1] oct-3-il] benzamida (37 mg, 0,12 mmol) en *tert*.-butanol / agua (1 : 1, 1 ml) a 1-etinil-2,4-difluorobenceno (17 mg, 0,12 mmol). A continuación, se añadió, a la mezcla de reacción, una solución 1M de ascorbato sódico en agua (0,012 ml, 0,012 mmol), seguido de sulfato de cobre pentahidratado (1 mg) y, la reacción, se agitó, de una forma vigorosa. Después de un transcurso de tiempo de 14 horas, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y el residuo, se diluyó con AcOH / agua (1:1), se filtró y se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del epígrafe (9,4 mg). (m / z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O : 452,52; encontrado : 452,2.

25 Ejemplo 10: 3-endo-[8-(1-Bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-8-aza-biciclo [3. 2. 1] oct-3-il] benzamida

A una solución de la forma de mono-sal de HCl del clorhidrato de 3-endo-(8-aza-biciclo [3. 2. 1] oct-3-il) benzamida (50 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (1 ml), se le añadió 1-bencil-1H-imidazol-4-carbaldehído (61 mg, 0,33 mmol), seguido de triacetoxiborohidrato sódico (70 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, ésta se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar la mono-sal de TFA del compuesto del epígrafe (43,2 mg). (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O : 401,23 ; encontrado : 401,2.

35 Ejemplo 11: 3-endo-[8-(3-Bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-8-aza-biciclo [3. 2. 1] oct-3-il]-benzamida

Seguendo un procedimiento similar al procedimiento aplicado para el Ejemplo 10, y mediante la utilización del reactivo 3-bencil-1H-imidazol-4-carbaldehído, se preparó el compuesto del epígrafe. (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O : 401,23; encontrado : 401,2.

40 Ejemplos 12 y 13: 3-endo-[8-[3-(4,4-Difluorociclohexilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il] benzamida (Ejemplo 12) y 3-endo-[8-[1-(4,4-Difluorociclohexilmetil)-1H-imidazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [3. 2. 1] oct-3-il] benzamida (Ejemplo 13)

45 a. (4,4-Difluorociclohexil) metanol

A una solución del éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (150 mg, 0,78 mmol) en éter dietílico (5 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió una solución 2 M de hidruro de litio-aluminio en THF (0,39 ml, 0,78 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de una hora. La reacción, se interrumpió, extinguiéndola con agua (1 ml) y a continuación, se procedió a añadir NaOH 1N (2 ml), formando una suspensión de color blanco. La capa acuosa, con se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y, las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un aceite claro. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ (ppm): 3,38 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 1 H ), 1,29 - 1,19 (m, 2H).

55 b. 4,4-Difluorociclohexilmetil-éster del ácido metanosulfónico

A una solución del producto de la etapa previa (117 mg, 0,78 mmol) en DCM (4 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió DIPEA (101 mg, 0,78 mmol). A continuación, a la mezcla de reacción, se le añadió una solución de cloruro metanosulfonilo (89 mg, 0,78 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de un transcurso de tiempo de 2 horas la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, y ésta se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, HCl 1N, y salmuera. La capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y ésta se concentró, para proporcionar un sólido de color blanco (95 mg). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ (ppm): 4,08 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,05 - 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 4H), 1,56 - 1,49 (m, 1 H), 1,39 - 1,21 (m, 2H).

65

c. 3-*endo*-{8-[3-(4,4-Difluorociclohexilmetil)-3*H*-imidazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (Ejemplo 12) y 3-*endo*-{8-[1-(4,4-Difluorociclohexilmetil)-1*H*-imidazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (Ejemplo 13)

- 5 A un vial, se le añadió 3-*endo*-[8-(3*H*-imidazol-4-ilmetil)-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il]-benzamida (50,0 mg, 0,161 mmol) y carbonato sódico (34,1 mg, 0,322 mmol) en DMF (0,8 ml, 10 mmol). A continuación, se procedió a añadir 4,4-difluorociclohexilmetil -éster del ácido metanosulfónico ácido (73,5 mg, 0,322 mmol) y, la mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 72 horas y, después, ésta se concentró. Los dos productos se separaron y purificaron mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar las mono-sales de TFA de los compuestos del epígrafe Ejemplo 12 (7,6 mg) y Ejemplo 13 (6,7 mg). (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O : 443,25; encontrado : 443,2.

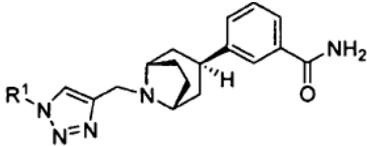
Ejemplo 14: 3-*endo*-{8-[3-(5-Isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propil]-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida

- 15 A una solución de la bis-sal de TFA de la 3-*endo*-{8-[3-(N-hidroxicarbamimidoil)propil]-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida (40,0 mg, 0,07 mmol) en DMA (0,4 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió DIPEA (36,2 mg, 0,28 mmol) seguido de cloruro de isovalerilo (10,08 mg, 0,084 mmol). La mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 92°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, después, ésta se concentró. El residuo, se disolvió en AcOH / H<sub>2</sub>O al 50% (1,5 ml), éste se filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe como su bis-sal de TFA. (3,1 mg) (m / z) : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : 397,25; encontrado : 397,4.

Ejemplos 15-72

- 25 Mediante la utilización de procedimientos similares a los procedimientos utilizados para los Ejemplos 1 - 15, se prepararon los compuestos de las Tablas 1 a 6.

Tabla 1

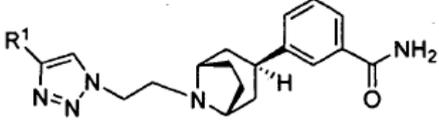
				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
15	Amamantan-1-ilo	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N.O	446,28	446,4
16	Bencilo	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O	402,28	402,5
17	- CH <sub>2</sub> C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> .N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	398,21	398,3
18	- CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> - c-hexilo	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	466,29	465,4
19	- CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> )- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	427,24	427,2
20	- CH <sub>2</sub> C(O)ON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )- piridinilo	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	488,27	488,4

30

Continuación tabla 1

Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> observado
21	- CH <sub>2</sub> C(O)-piperiin-1-ilo	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	437,26	437,4
22	- CH <sub>2</sub> C(O)NH- bencilo	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	459,24	459,4
23	- CH <sub>2</sub> C(O)- (4-fenil-piperazin-1-ilo	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	514,29	514,4
24	- CH <sub>2</sub> -c-hexilo	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O	408,27	408,4
25	- CH <sub>2</sub> -(4,4-difluoro-c-hexilo	C <sub>24</sub> .H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	444,25	444,2
26	- CH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O	382,25	382,4
27	- CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> .H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O	396,27	396,4

5 Tabla 2

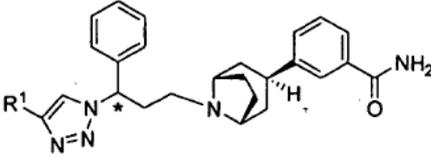
				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
28	Fenilo	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O	402,22	402,2
29	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - fenilo	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O	430,25	430,2
30	- CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> - bencilo	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O	459,28	259,4
31	2,4-difluorofenilo	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	438,20	438,2
32	4-hidroximetilfenilo	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	432,23	432,2
33	4-tert.-butilfenilo	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O	458,28	458,4
34	3-hidroxifenilo	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	418,22	418,2

Continuación tabla 2

Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> observado
35	c-pentilo	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O	394,25	394,4
36	4-aminofenilo	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O	417,23	417,2
37	- CH <sub>2</sub> -c-pentilo	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O	408,27	408,4
38	Tert.-butilo	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O	382,25	382,2
39	- CH <sub>2</sub> O-fenilo	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	432,23	432,2
40	bencilo	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O	416,24	416,2
41	1-amino-c-hexilo	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O	423,28	423,4
42	- CH(OH)-fenilo	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	432,23	432,2
43	- CH <sub>2</sub> -c-hexilo	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O	422,28	422,4

Tabla 3

5

				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
44	- C(O)OH	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	460,23	---
45	- CH <sub>2</sub> OH	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	446,25	---
46	- CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O	501,33	501,4
47	- C(O)NH <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	459,24	459,4
48	- CH <sub>2</sub> OH	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	446,25	446,2

Continuación tabla 3

Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> observado
49	- C(O)OH	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	460,23	460,2

Nota : \* significa centro quiral. Los Ejemplos 44 y 49 y 45 y 48, tienen una estereometría opuesta a este centro.

5

Tabla 4

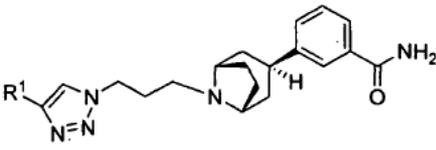
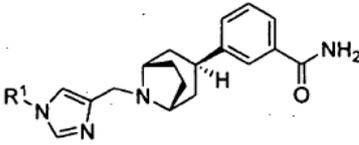
				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
50	4-tert.-butilfenilo	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O	472,30	472,44
51	4-aminofenilo	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O	431,25	431,2
52	- CH <sub>2</sub> O-fenilo	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	446,25	446,2
53	Bencilo	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O	430,25	430,2
54	1-amino-c-hexilo	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O	437,30	437,4
55	- CH <sub>2</sub> -c-hexilo	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O	436,30	436,4

Tabla 5

10

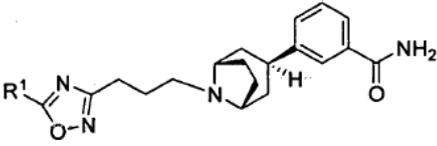
				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
56	c-hexilo	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O	393,26-	393,2
57	- CH <sub>2</sub> -c-hexilo	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O	407,27	407,2

Continuación tabla 5

Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> observado
58	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -c-hexilo	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O	421,29	421,4
59	- CH <sub>2</sub> - naftilo	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O	451,24	451,2
60	- CH <sub>2</sub> -(4-ciano-fenilo)	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O	426,22	426,2
61	- CH <sub>2</sub> -(2,6-difluorofenilo)	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	437,21	437,2
62	- CH <sub>2</sub> -c-propilo	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O	365,23	365,2
63	- CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O	395,27	395,2
64	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O	353,23	353,2
65	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O	381,26	381,2
66	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	364,21	364,2
67	- CH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O	351,21	351,2

Tabla 6

5

				
Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> Observado
68	- CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	413,21	413,2
69	bencilo	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	431,24	431,2
70	- CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	411,27	411,4
71	c-pentilo	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	409,25	409,4

## Continuación tabla 6

Nº de Ejemplo	R <sup>1</sup>	Fórmula	[M + H] <sup>+</sup> calculado	[M + H] <sup>+</sup> observado
72	c-hexilo	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	423,27	423,4

5 Ensayo 1 : ensayo de unión de radioligandos en receptores opiodes mu humanos, en receptores opiodes delta humanos, y en receptores opiodes kappa de conejillos de india

a. Preparación de las membranas

10 Se procedió cultivar células CHO-K1 (ovario del hamster chino), transfectadas de una forma estable con cDNA del receptor opioide mu humano, o con el cDNA del receptor kappa del conejillo de indias, en medio de cultivo consistente en "Ham's-F12 media" suplementado con 10% FBS, 100 unidades / ml de penicilina - 100 µg / ml de estreptomicina y 800 µg / ml de Geneticina, en un incubador humidificado, con unas condiciones de 5% CO<sub>2</sub>, @ 37 °C. Los niveles de expresión del receptor (B<sub>max</sub> ~2,0 y ~0,414 pmol / mg proteína, respectivamente), se determinaron mediante la utilización [<sup>3</sup>H] – Diprenorfina (actividad específica, ~ 50 - 55 Ci / mmol), en un ensayo de unión de radioligandos en membranas.

15 Las células, se cultivaron con una confluencia del 80 - 95% (< 25 pasos de subcultivo). Para el paso de las líneas celulares, la monocapa celular, se incubó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a la temperatura ambiente, y se recolectó mediante 10 ml de PBS, suplementado con 5 mM EDTA. Después de haber procedido a la suspensión, las células, se transfirieron a 40 ml de medio de cultivo fresco, para la centrifugación, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una velocidad angular de 1. 000 r. p. m. y se volvieron a suspender en medio de cultivo fresco, a un factor de relación separación apropiado.

20 Para la preparación membranaria, las células, se recolectaron mediante una suave agitación mecánica, con 5 mM EDTA en PBS, seguido de centrifugación (2.500 g. durante un transcurso de tiempo de 5 minutos). Los gránulos, se volvieron a suspender en tampón de ensayo (50 mM ácido 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-etanosulfónico N-(2-hidroxietyl)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES)), pH 7,4, y se homogeneizaron con un disruptor de politrón (Polytron), sobre hielo. Los homogeneizados resultantes, se centrifugaron (1.200 g durante un transcurso de tiempo de 5 minutos), los gránulos se desecharon y, el sobrenadante, se centrifugó (40.000 g, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos). Los gránulos, se lavaron una vez, mediante resuspensión en Tampón de Ensayo, seguido de una centrifugación adicional (40.000 g, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos). Los gránulos finales, se resuspendieron en Tampón de Ensayo (equivalente 1 T-225 matraz / 1 ml de Tampón de Ensayo). La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo para la determinación de la concentración de proteínas, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit" y, las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de -80 °C, hasta que éstas se requirieran.

25 Las membranas del receptor opioide delta, humano, (hDOP) membranas, se compraron, en el mercado, de procedencia de la firma Perkin Elmer. Los valores de K<sub>d</sub> y de B<sub>max</sub> reportados para dichas membranas, determinados mediante análisis de saturación, en un ensayo de unión de radioligandos de [<sup>3</sup>H]-Natrindol, eran, respectivamente, de 0,14 nM (pK<sub>d</sub> = 9,85) y 2,2 pmol / mg de proteína. La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo para la determinación de la concentración de proteínas, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit". Las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de -80 °C, hasta que éstas se requirieran.

30 b. Ensayos de unión de radioligandos

35 Los ensayos de unión de radioligandos, se llevaron a cabo en una placa de ensayo de propileno, de polipropileno, de 96 pozos 1,1 ml de profundidad, de la firma Axygen, en un volumen total de ensayo de 200 µl, que contenía la cantidad apropiada de proteína membranaria (~3, ~2 y ~20 µg para mu, delta y kappa, respectivamente), en Tampón de Ensayo, suplementado con 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA). Los estudios de unión de saturación, para la determinación de los valores de K<sub>d</sub> del radioligando, se llevaron a cabo mediante la utilización de [<sup>3</sup>H]-Diprenorfina, a 8 - 12 concentraciones diferentes, correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 0,001 nM - 5 nM. Los ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de pK<sub>i</sub> de los compuestos, se determinaron con [<sup>3</sup>H]-Diprenorfina, a 0,5, 1,2, y 0,7 nM, para mu, delta, y kappa, respectivamente, y once concentraciones de compuesto, correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 10 pM - 100 µM.

Los datos de unión, se analizaron mediante análisis de regresión, no lineal, con un pack de software informático, del

tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante la utilización de un modelo de 3-parámetros, para competición de un sitio. El mínimo de la curva, se fijó a un valor para unión no específica, de la forma que se determina para en presencia de 10  $\mu\text{M}$  naloxona. Los valores de  $K_i$ , para los compuestos de ensayo, se calcularon, en el programa Prisma, a partir de los valores de  $\text{IC}_{50}$  que se ajustaran mejor, y el valor de  $K_d$  del radioligando, mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff ( $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + ([L] / K_d))$ ), en donde,  $[L]$  = la concentración de [ $^3\text{H}$ ]-Diprenorfina. Los resultados, se expresan como el logaritmo decimal negativo de los valores de  $K_i$ ,  $\text{p}K_i$ .

Los compuestos de ensayo que tienen un alto valor de  $\text{p}K_i$ , en estos ensayos, tienen una alta afinidad de unión, para el receptor opioide mu, delta, ó kappa. En estos ensayos, se sometieron a tests de ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1 – 72. La totalidad de estos compuestos, tenían un valor de  $\text{p}K_i$ , correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 7,0 y aproximadamente 10,6, al receptor opioide mu, humano. Así, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 8, 9, 11, y 14, tenían unos valores de  $\text{p}K_i$ , de 10,3, 10,0, 10,1, 10,3, 9,2, y 8,8, respectivamente. Los compuestos de la invención, exhibían, también, unos valores de  $\text{p}K_i$ , correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes situados aproximadamente 5,7 y aproximadamente 10,1, al receptor opioide delta humano, y al receptor opioide kappa del conejillo de indias.

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

En este ensayo, los valores de potencia y de actividad intrínseca de los compuestos de ensayo, se determinaron procediendo a medir la cantidad de GTP-Eu unido, presente, seguido de la activación de receptores en membranas preparadas a partir de células de CHO-K1, que expresaban el receptor opioide mu humano.

##### a. Preparación de membranas del receptor opioide mu:

Las membranas del receptor opioide mu humano (hMOP), o bien se prepararon de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, o bien, éstas se compraron en el mercado, de procedencia de la firma Perkin Elmer. Los valores de  $K_d$  y de  $B_{\text{max}}$  reportados para las membranas compradas, determinados mediante análisis de saturación, en un ensayo de unión de radioligandos de [ $^3\text{H}$ ]-Diprenorfina, eran, respectivamente, de 10,06 pmol / mg y 2,4 pmol / mg de proteína. La concentración de proteínas, se determinó mediante la utilización de un equipo de ensayo para la determinación de la concentración de proteínas, a modo de "kit", del tipo "Bio-Rad Bradford Protein Assay kit". Las membranas, se almacenaron en alícuotos congelados, a una temperatura de  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ , hasta que éstas se requirieran. Las GTP-Eu y GDP liofilizadas, se diluyeron, respectivamente, a 10  $\mu\text{M}$  y 2  $\mu\text{M}$ , en agua doblemente destilada, y se permitió que éstas se asentaran, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, previamente a su transferencia a muestras de alícuotos individuales, para su almacenaje, a una temperatura de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

##### b. Ensayo de intercambio del nucleótido GTP-Eu mu humano

Los ensayos de intercambio de nucleótidos GTP-Eu, se llevaron a cabo, mediante el uso del equipo de enlace o unión, a modo de "kit", del tipo "DELPHIA GTP-binding kit" (Perkin/Elmer) en placas de filtro, de 96 pozos, de AcroWell, en concordancia con las especificaciones facilitadas por parte del fabricante. Las membranas, se prepararon de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba y, previamente al inicio del ensayo, los alícuotos, se diluyeron a una concentración de 200  $\mu\text{g}$  / ml, en Tampón de Ensayo (50 mM HEPES, pH 7,4 a una temperatura de  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) y, a continuación, éstos se homogeneizaron, durante un transcurso de tiempo de 10 segundos, mediante la utilización de un homogeneizador del tipo Polytron. Los compuestos de ensayo, se recibieron como soluciones stock 10 mM en DMSO, las cuales se diluyeron a 400  $\mu\text{M}$ , en un Tampón de Ensayo que contenía 0,1% BSA, y se procedió, a continuación, a llevar cabo series de diluciones (1 : 5), con objeto de generar diez concentraciones de compuesto, correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 40 pM - 80  $\mu\text{M}$  y, los GDP y GTP-Eu, se diluyeron a un valor de 4  $\mu\text{M}$  y 40 nM, respectivamente, en Tampón de Ensayo. El ensayo, se llevó a cabo en un volumen total de 100  $\mu\text{l}$ , el cual contenía un porcentaje del 5  $\mu\text{g}$  de proteína membranaria, correspondiendo la cantidad del compuesto de ensayo, a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 10 pM – 20  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  GDP, y 10 nM GTP-Eu diluido en 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 50 mM NaCl, y 0,0125% BSA, (concentraciones de ensayo finales). Se incluyó, en cada placa, una curva de concentración – respuesta (correspondiente a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 12,8 pM - 1  $\mu\text{M}$ ) de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Glyol).

Las placas de ensayo, se prepararon inmediatamente, previamente a al ensayo, seguido de la adición de 25  $\mu\text{l}$  de Tampón de Ensayo, 25  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo, y 25  $\mu\text{l}$  de GDP y GTP-Eu. El ensayo, se inició mediante la adición de 25  $\mu\text{l}$  de proteína membranaria, y se dejó incubar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Las placas de ensayo, se filtraron, a continuación, con un colector de vacío de la marca Waters, conectado a la red local de vacío, el cual se reguló a un valor de 10 – 12 in. Hg, y éstas se lavaron con una solución del tipo "GTP Wash Solución" (2 x 300 ml), a la temperatura ambiente. Se procedió, a continuación, a secar los fondos de las placas, con objeto de eliminar el exceso de líquido. Después de ello, las placas, se leyeron inmediatamente, con objeto de determinar la cantidad de GTP-Eu unido, procediendo a medir la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF – [del

inglés, Time Resolved Fluorescence ] -), en un dispositivo del tipo "Packard Fusion Plate Reader Vehicle" : El DMSO, no excedía de un valor de concentración final correspondiente a un porcentaje del 1%.

5 La cantidad de GTP-Eu enlazado o unido, es proporcional al grado de activación de los receptores opioides  $\mu$ , mediante el compuesto de ensayo. La actividad intrínseca (IA), expresada como un valor en porcentaje, se determinó como el factor de relación de la GTP-Eu unida, observada, para la activación del compuesto de ensayo, con respecto a la cantidad de activación observada mediante DAMGO, el cual, según se presume, es un agonista total (IA = 100). Con la excepción de los Ejemplos 44 y 49, los compuestos de Ejemplos 1 a 72, demostraron actividades intrínsecas, en este ensayo, correspondientes a un valor de menos de aproximadamente 20, siendo  
10 dichas actividades intrínsecas, de una forma típica, de un valor de menos de aproximadamente 10. Así, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 8, 9, 11, y 14, tenían unos valores de -4, 0, -4, -1, 6, y -11, respectivamente. Así, de este modo, los compuestos de la presente invención, han mostrado actuar como antagonistas al receptor opioide  $\mu$ , humano.

### 15 Ensayo 3: Modelo de la rata, de la eficacia in vivo

En este ensayo, se procedió a medir la eficacia de los compuestos, en un modelo de tránsito gastrointestinal, el cual evalúa la actividad periférica. Este estudio, se aprobó, por parte del Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc. ( - Comité Institucional del cuidado y del uso de animales, en Theravance Inc. - ) y éste se conformó, con respecto a la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ( - Guía para el cuidado y el uso de los animales de laboratorio - ), publicada por parte de la National Academy of Sciences  
20 (© 1996).

#### 25 a. Ensayo de vaciado gástrico en la rata

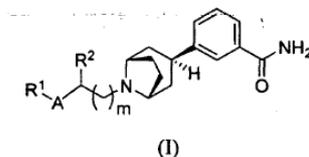
Los compuestos, se evaluaron en el ensayo de vaciado gástrico, en la rata, con objeto de determinar su capacidad para revertir el vaciado gástrico retardado, inducido por loperamida. Las ratas, se mantuvieron en situación de ayuno, durante el transcurso de toda la noche, previamente a la administración de los compuestos de ensayo o vehículo, por rutas o vías intravenosa, subcutánea, intramuscular, u oral de administración, a unas dosis correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 0,001 miligramos / kilogramo (mg / kg), hasta aproximadamente 30 miligramos / kilogramo (mg / kg). A la administración del compuesto de ensayo, le siguió la administración subcutánea de loperamida, a una dosis correspondiente a una tasa de 1 mg / kg o vehículo. Después de un transcurso de tiempo de cinco minutos, contado a partir de la administración de la loperamida o vehículo, se procedió a la administración de una comida a base de carbón (vegetal), no nutritiva, no absorbible, vía sonda oral y se dejó que, los animales, tuvieran un libre acceso al agua, durante los sesenta minutos de duración del experimento. Se procedió, a continuación, a eutanizar los animales, vía asfixia mediante dióxido de carbono, seguido de toracotomía y, el estómago, se extirpó, de una forma cuidadosa. El estómago, se ligó, en el esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico, con objeto de evitar el vaciado adicional, durante la eliminación de tejido. Se procedió, a continuación, a determinar el peso gástrico, después de la retirada de las ligaduras.  
40

#### b. Análisis de datos y resultados

Los datos, se analizaron mediante la utilización del pack de software informático del tipo "GraphPad Prism Software package (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Las curvas de inversión en porcentajes, se construyeron mediante un análisis de de regresión, no lineal, utilizando el modelo de respuesta sigmoideal a la dosis (de pendiente variable), y se calcularon los mejores valores de ajuste de  $ID_{50}$ . Se procedió a fijar los valores mínimo y máximo de la curva, a los valores de control de la loperamida (indicado una inversión del 0%) y los controles de vehículo (indicando una inversión del 100%), respectivamente. Los resultados, se expresan como el valor de  $ID_{50}$ , la dosis requerida para la inversión del 50% de los efectos de la loperamida, en miligramos por kilogramo. Los compuestos de los Ejemplos 1y 4, administrados oralmente, exhibían unos valores de  $ID_{50}$ , de 0,13 mg / kg, y de 0,25 mg / kg, respectivamente, en el modelo de vaciado gástrico.  
50

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



en donde,

A, es un anillo de heteroarileno de cinco miembros, el cual contiene un, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde, no más de uno de los heteroátomos, es oxígeno o azufre;

$R^1$ , se selecciona de entre  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ , alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, y fenilo, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con una o con dos  $R^3$ , cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$  ó  $NR^bR^c$ , y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ , ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con  $-OR^a$ ;

$R^2$ , es hidrógeno ó fenilo;

$R^3$ , se selecciona de entre  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^dR^e$ ,  $-OR^f$ ,  $-NR^bR^g$ ,  $-CN$ , cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, y naftilo, en donde, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ , y fenilo se encuentra sustituido, de una forma opcional, con uno o dos halo o con  $-CN$ ;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , y  $R^d$  son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;

$R^e$ , es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  $-OR^a$ , fenilo, piridilo, ó 4-fenilpiperazinilo; ó

$R^d$  y  $R^e$ , tomadas conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman piperidinilo;

$R^f$ , es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, ó fenilo;

$R^g$ , es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo; y

m, es 0, 1, ó 2;

con la condición de que, cuando m es 0,  $R^2$  es H;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, en donde, alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con una o con dos  $R^3$ , cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ , ó  $-NR^bR^c$ , y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ , ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ .

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde, alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con una  $R^3$ , y ciclopentilo y fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos, con uno ó dos fluoro.

4.- El compuesto de la reivindicación 2 ó la reivindicación 3, en donde,  $R^3$ , se selecciona de entre  $-OR^f$ , cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, en donde, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, ó con  $-OR^a$ , y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo.

5.- El compuesto de la reivindicación 4, en donde,  $R^3$ , se selecciona de entre ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde, ciclohexilo y fenilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos, con uno o con dos fluoro.

6.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde A, se selecciona de entre triazolenilo, imidazolenilo, oxadiazolenilo, tetrazolenilo, pirrolenilo, fluranenilo, y tiofuranenilo.

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, A, se selecciona de triazolenilo, imidazolenilo, y oxadiazolenilo.

8.- El compuesto de la reivindicación 7, en donde:

$R^1$ , se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, en donde, alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con una o con dos  $R^3$ , cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ , ó  $-NR^bR^c$ , y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo, o con  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ , ó alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde, alquilo C<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con  $-OR^a$ .

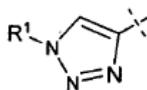
$R^3$ , se selecciona de entre  $-OR^f$ , cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, en donde, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con uno con dos halo, ó con  $-OR^a$ , y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o con dos halo;

y

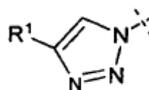
$R^f$ , es hidrógeno.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>1</sup> – A, se selecciona de entre una porción de la fórmula (a), (b), (c), (d), y (e):

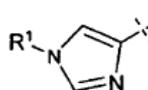
5



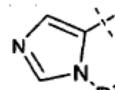
(a)



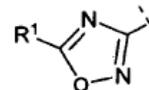
(b)



(c)



(d)

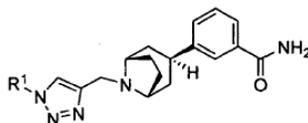


(e)

10

10.- El compuesto de la reivindicación 9, en donde, el compuesto, es un compuesto de la fórmula (ia)

15

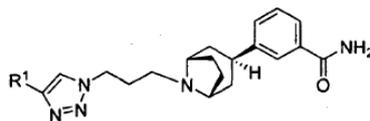


(Ia)

20

11.- El compuesto de la reivindicación 9, en donde, el compuesto, es un compuesto de la fórmula (ib)

25



(Ib)

30

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

35

3-*endo*-[8-(1-ciclohexil-1H-[1. 2. 3] triazol-4-ilmetil)-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il] benzamida;  
 3-*endo*-{8-[1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida;  
 3-*endo*-(8-{3-[4-(2,4-difluorofenil)-[1. 2. 3] triazol-1-il]-propil}-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il) benzamida;  
 3-*endo*-{8-[1-(2-etilbutil)-1H-[1. 2. 3] triazol-4-ilmetil]-8-aza-bicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il} benzamida; y  
 3-*endo*-(8-[2-[4-(2,4-difluorofenil)-[1. 2. 3] triazol-1-il]etil]-8-azabicyclo [ 3. 2. 1] oct-3-il) benzamida;  
 y sales de éstos farmacéuticamente aceptables.

40

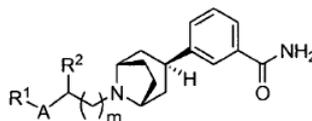
13.- Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

14.- La composición de la reivindicación 13, la cual comprende, también, otro agente terapéutico.

50

15.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



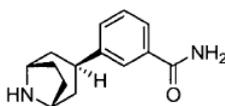
(I)

55

en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, y m, son tal y como éstas se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, ó una sal o derivado protegido de éste, farmacéuticamente aceptables, comprendiendo, el procedimiento:

60

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):

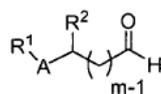


(III)

65

con un compuesto de la fórmula (IV)

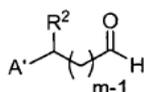
65



(IV)

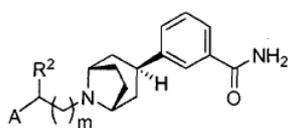
(b) en donde, A, se encuentra enlazada a R<sup>1</sup>, vía un átomo de nitrógeno en A,

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

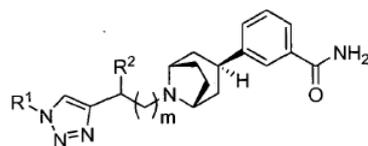
en donde, A', es A ó una forma protegida de A, y, opcionalmente, desprotegiendo el producto de la reacción, para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

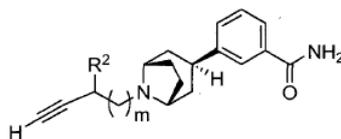
y (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI), con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup> - X, en donde, X, es un grupo saliente.

16.- Un procedimiento, para preparar un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

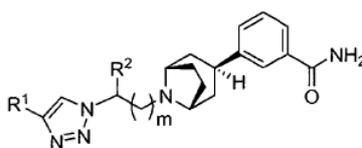
o una sal o un derivado protegido de éste, en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y m, se definen de la misma forma que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo, el procedimiento, el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup>-N<sub>3</sub>, para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ia), o una sal o derivado protegido de éste.

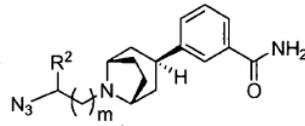
17.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal o un derivado protegido de éste, en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y m, se definen de la misma forma que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y m es 1 ó 2, , comprendiendo, el procedimiento, el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):

5



(VIII)

10

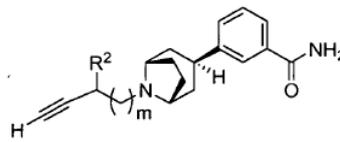
con un compuesto de la fórmula  $R^1C\equiv CH$ , para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ib), o una sal o derivado protegido de éste.

18.- El procedimiento de, bien ya sea la reivindicación 16 ó bien ya sea la reivindicación 17, en donde, la reacción, se lleva a cabo en presencia de un catalizador de cobre.

15

19.- Un compuesto de la fórmula (VII):

20

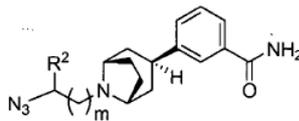


(VII)

25

en donde,  $R^2$ , es hidrógeno o fenilo y, m es 0, 1 ó 2;  
o un compuesto de la fórmula (VIII):

30



(VIII)

35

en donde,  $R^2$ , es hidrógeno o fenilo y, m es 1 ó 2.

20.- Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.

21.- El compuesto de la reivindicación 20, para el tratamiento de la disfunción del intestino inducida por opiodes.

40

22.- El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la disfunción del intestino inducida por opiodes o íleo post-operatorio.