

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 831**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/02** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11728224 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2585456**

54 Título: **Derivados de amido-tropano**

30 Prioridad:

**22.06.2010 EP 10166757**

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

**12.11.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KOLCZEWSKI, SABINE y**  
**PINARD, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

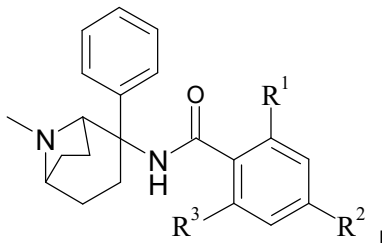
**ES 2 550 831 T3**

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

Derivados de amido-tropano

5 La presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula general I



en donde,

10  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, o *S*-alquilo inferior; o a una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, a una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos de ésta.

15 Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula I, y a su utilización, en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

En el documento WO 2005/037783 se describen compuestos muy similares, pero los compuestos presentes difieren en la estructura básica de tropano y en la unión directa del grupo amida al sistema de anillo puenteado. En "Current Topics in medicinal chemistry", vol. 10, nº 2, pp. 170-186, 2010, se describen inhibidores del GlyT-1 en un artículo de revisión, pero no se describen compuestos con un sistema de anillo de tropano.

25 Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1), y que éstos tienen una buena selectividad a los inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia, es una devastadora y progresiva enfermedad neurológica, caracterizada por síntomas episódicos positivos, tales como las delusiones, las alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes, tales como el efecto de abatimiento, el déficit de atención y la retirada o abandono social, y los deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, *Neuron*, 2000, 28:325-33). Durante décadas, la investigación, se ha centralizado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica", la cual ha conducido a intervenciones terapéuticas que involucran el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A y Okuyama S, et al., 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10 (1): 75-98). Este método farmacológico de enfocar la cuestión, está dirigido, de escasa forma, a los síntomas cognitivos y negativos, los cuales son los mejores predictores del desenlace o desarrollo funcional (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 1999, 174(supl. 28): 44-51).

Un modelo complementario de la esquizofrenia, es el que se propuso a mediados de los años 1960, basado en la acción psicotomimética, provocada por el bloqueo del sistema de glutamato, mediante compuestos tales como la fenciclidina (PCP), y agentes relacionados (cetamina), los cuales son antagonistas no competitivos de receptores NMDA. De una forma interesante, en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP, incorpora síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, pareciéndose así, de este modo, de una forma muy cercana, a la esquizofrenia, en pacientes. (Javitt DC et al., 1999, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679 y referencias aquí citadas). Adicionalmente, además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1, exhiben anomalías similares a aquéllas observadas en modelos farmacéuticamente inducidos de la esquizofrenia, que soportan un modelo, en el cual, la actividad reducida del receptor NMDA, tiene como resultado un comportamiento similar al de la esquizofrenia (Mohn AR et al., 1999, *Cell*, 98: 427-236).

La neurotransmisión del glutamato, de una forma particular, la actividad del receptor NMDA, juega un rol interpretativo crítico, en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de tal forma que, los receptores NMDA, parecen servir como un interruptor graduado para conseguir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb DO, 1949, *The organization of behavior*, Wiley, NY; Bliss TV y Collingridge GL, 1993, *Nature*, 361: 31-39). Ratones transgénicos que sobreexpresaban la subunidad de NMDA NR2B, exhibían una plasticidad sináptica aumentada y una superior capacidad en el aprendizaje y la memoria (Tang JP et al., 1999, *Nature*: 401-63-69).

Así, de este modo, si se encuentra implicado un déficit de glutamato en la patofisiología de la esquizofrenia, la transmisión aumentada de glutamato, de una forma particular, vía la activación del receptor de NMDA, ello predecirá ambos tipos de efectos mejoradores anti-psicóticos y cognitivos.

5 El aminoácido glicina, según se conoce, tiene por lo menos dos importantes funciones, en el CNS (ó SNC). Éste actúa como un aminoácido inhibitorio, enlazando a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, y éste influencia, también, la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato, para la función del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que, el glutamato se libera de una forma dependiente de la actividad, de los terminales sinápticos, la glicina, se encuentra aparentemente presente en un nivel más constante y parece modular / controlar el receptor, para su respuesta al glutamato.

10 Una de las formas más efectivas de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor, es la consistente en influenciar la re-absorción en las sinapsas. Los transportadores neurotransmisores, retirando los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su tiempo de vida extracelular y, mediante ello, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov RR et al, 2002, Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373).

15 Los transportadores de glicina, los cuales forman parte de la familia del sodio y del cloruro de los transportadores neurotransmisores, juegan un rol interpretativo importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y el mantenimiento de la baja concentración de glicina extracelular, mediante la re-absorción de glicina hacia el interior de los terminales nerviosos presinápticos, y circundado finos procesos gliales.

20 Se han clonado dos distintos transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) del cerebro de mamíferos, los cuales dan lugar a dos transportadores con ~ 50% de homología de la secuencia de aminoácidos. El Gly-T1, presenta cuatro isoformas que surgen de un corte y empalme alternativo y el uso alternativo de promotores (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de estas isoformas en el cerebro de los roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2, presenta, también, cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b), en el cerebro de los roedores. Se conoce que, el GlyT-1, se encuentra localizado en el CNS y en tejidos periféricos, mientras que, el GlyT-2, es específico al CNS. El GlyT-1, tiene una distribución predominantemente glial y éste se encuentra no únicamente en áreas que corresponden a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también fuera de estas áreas, en donde se ha postulado que se encuentran involucradas en la modulación de la función del receptor NMDA. (Lopez-Corcuera B et al., 2001, Mol. Mem. Biol., 18: 13-20). Así, de este modo, una estrategia para mejorar la actividad del receptor NMDA, es la de elevar la concentración de glicina en el micro-entorno medioambiental de los receptores NMDA sinápticos, mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergereon R. Et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:15730-15734; Chen L et al., 2003, J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703).

25 Los inhibidores del transportador de glicina, son apropiados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados de enfermedades implicadas, son la psicosis, la esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), los trastornos psicóticos del humor, tales como el trastorno depresivo mayor grave, los trastornos del humor asociados con los trastornos psicóticos, tales como la manía aguda o la depresión asociada con trastornos bipolares y trastornos del humor asociados con la esquizofrenia, (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), trastornos autísticos (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105: 525-535), trastornos cognitivos tales como las demencias, incluyendo la demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo al humano, los trastornos del déficit de atención y el dolor (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).

30 Así, de este modo, el incremento de la activación de los receptores NMDA vía la inhibición de GlyT-1, puede conducir a agentes que tratan la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en los cuales, se encuentran dañados los procesos cognitivos, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

35 Los objetos de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I, en sí mismos, el uso de los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores NMDA, vía la inhibición del GlyT-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o la prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia, y otras enfermedades, en las cuales, los procesos cognitivos, se encuentran dañados, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

40 Las indicaciones preferidas, utilizando los compuestos de la presente invención, son la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

45 Adicionalmente, además, la invención, incluye las mezclas racémicas, la totalidad de sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “alquilo inferior”, significa un grupo de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, tert.-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono.

5 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “alcoxi inferior”, significa un grupo alquilo inferior, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, el cual se encuentra unido con un átomo de O.

10 El término “cicloalquilo”, significa un anillo saturado o parcialmente saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo. El anillo cicloalquilo preferido, es el ciclopropilo.

El término “halógeno”, significa cloro, yodo, flúor y bromo.

15 El término “alquilo inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo alquilo inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, como por ejemplo, los siguientes grupos:  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$ . El grupo “alquilo inferior sustituido por halógeno” preferido, es el grupo  $\text{CF}_3$ .

20 El término “sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables”, abarca a sales con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metano-sulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y por el estilo.

25 Una forma de presentación de la invención, son los compuestos de la fórmula I, en  $\text{R}^1$ , es alcoxi inferior,  $\text{R}^2$ , es alquilo inferior sustituido por halógeno y  $\text{R}^3$ , es S-alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos: 2-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida 2-metoxi-N-((1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida ó 2-metoxi-N-((1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida.

30 Una forma de presentación adicional de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I, en donde,  $\text{R}^1$  es cicloalquilo,  $\text{R}^2$  es alquilo inferior sustituido por halógeno y,  $\text{R}^3$ , es hidrógeno, como por ejemplo, el compuesto 2-ciclopropil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida.

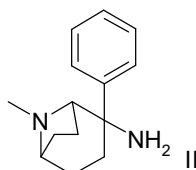
35 Una forma de presentación de la invención, son también compuestos de la fórmula I, en donde,  $\text{R}^1$ , es alquilo inferior,  $\text{R}^2$ , es alquilo inferior sustituido por halógeno y,  $\text{R}^3$ , es hidrógeno, como por ejemplo, 2-etil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida ó 2-etil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida.

40 Una forma de presentación adicional de la invención, son también compuestos de la fórmula I, en donde,  $\text{R}^1$ , es alcoxi inferior,  $\text{R}^2$ , es alquilo sustituido por halógeno y,  $\text{R}^3$ , es alquilo inferior, como por ejemplo, los compuestos 2-metoxi-6-metil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida 2-metoxi-6-metil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida 2-metoxi-6-metil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida 2-etil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida.

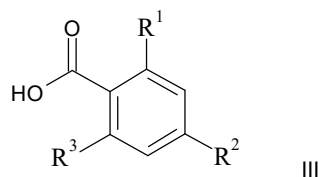
45 Una forma adicional de presentación adicional de la invención, son también compuestos de la fórmula I, en donde,  $\text{R}^1$ , es alcoxi inferior,  $\text{R}^2$ , es alquilo sustituido por halógeno y,  $\text{R}^3$ , es cicloalquilo, como por ejemplo, los compuestos 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida ó 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida.

50 Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos, en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante los procedimientos descritos abajo, a continuación, procedimiento éste, que comprende,

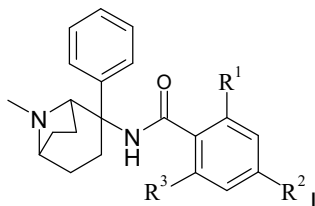
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



60 con un compuesto de la fórmula



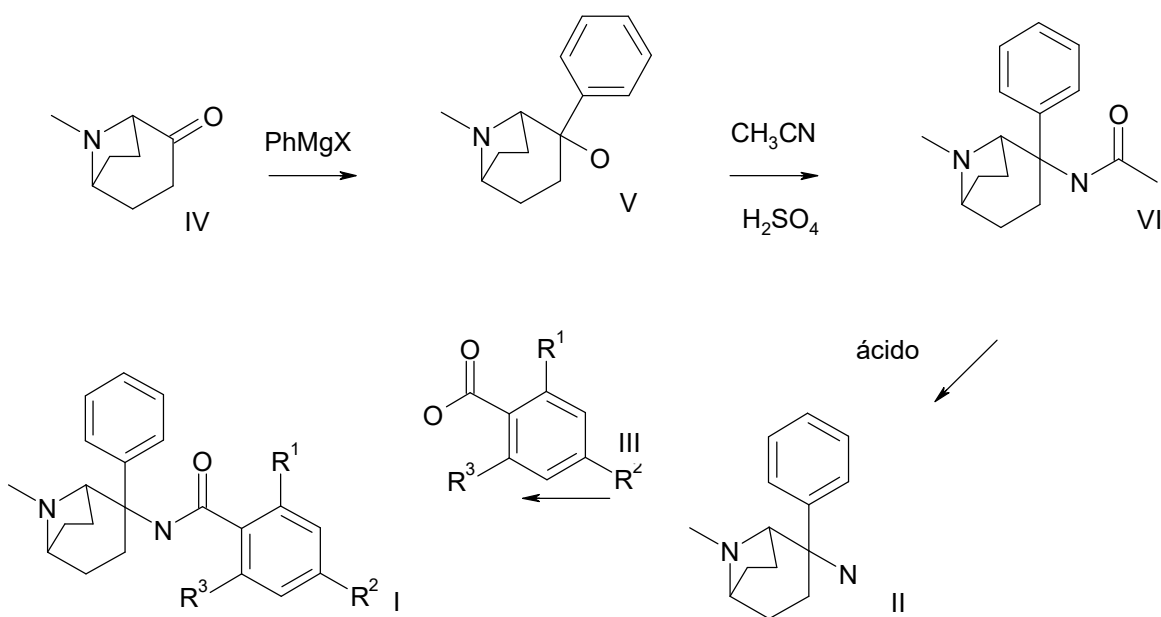
5 en presencia de un agente activante, tal como el HATU, (hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo, para la obtención de un compuesto de la fórmula



en donde, los sustituyentes, son tal y como se han definido anteriormente, arriba.

10 Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con una variante del procedimiento variante, tal y como se describe abajo, a continuación, y con el siguiente esquema I. El material de partida, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o puede prepararse en concordancia con procedimientos que son conocidos.

Esquema 1



15 Los compuestos de la fórmula general I, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar el derivado de amino-propano de la fórmula II, en presencia de un agente activante, tal como el HATU, (hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo. Los derivados de amino-tropano de la fórmula II, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar la tropinona IV, con un reactivo organo-metálico, como el consistente en un Grignard, para proporcionar el alcohol V, seguido por el tratamiento con acetonitrilo, en presencia de una ácido, como el ácido sulfúrico, para proporcionar el derivado de acetamida de la fórmula VI, el cual se transforma en II, en presencia de un ácido, tal como el HCl.

25 Las mezclas racémicas del compuesto quiral I, puede prepararse utilizando HPLC quiral.

30 Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I, pueden convertirse en las correspondientes bases libres, mediante el tratamiento con por lo menos un equivalente estequiométrico de una base apropiada, tal como el hidróxido potásico o sódico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, el amoníaco, y por el estilo.

Parte experimental:

Abreviaturas

HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DMF Dimetilformamida

5 DMSO Sulfóxido de dimetilo

THF Tetrahidrofurano

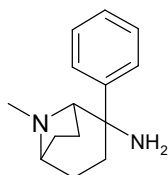
TMEDA Tetrametiletilendiamina

Preparación de los intermediarios

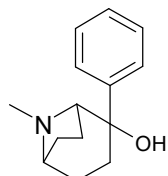
10

**Ejemplo A.1**

**Preparación de la (1RS,2RS,5SR)- 8-Metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina**



15 a) etapa 1: 8-Metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2-ol

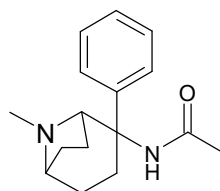


20

25

A una solución 1M de 5,4 ml (5,39 mmol) de bromuro de fenil-magnesio, bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 0°C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 500 mg de 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2-ona (CAS 78477-91-5) en 5 ml de tetrahidrofurano, a través tamiz molecular. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla de reacción, se interrumpió, extinguiéndola, mediante el enfriamiento con un baño de hielo, con una solución de cloruro amónico al 20% (5 ml). La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El aceite crudo, se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre sílice (20 g), eluyendo con un gradiente formado a partir de n-heptano y acetato de etilo (0 a 100%), para proporcionar 508 mg (65,1%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. EM (m/e): 218,4 (M+H<sup>+</sup>).

b) etapa 2: N-((1RS,2RS,5SR)-8-Metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-acetamida



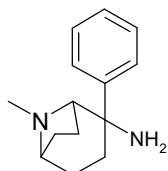
30

35

A una suspensión de 210 mg (0,966 mmol) 8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2-ol en 1,6 ml de acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0 °C, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 560 µl (10,43 mmol) de ácido sulfúrico (98 %) en un transcurso de tiempo de 10 minutos. La solución incolora, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La solución se vertió sobre hielo. La mezcla, se basificó con NaOH 5N y se extrajo, 3 veces, con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El aceite crudo incoloro (209 mg) se purificó con cromatografía de columna flash sobre sílice (20 g) eluyendo con un gradiente formado a partir de n-heptano y acetato de etilo (0 a 100 %) para proporcionar 180 mg (rendimiento: 72,1 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. EM (m/e): 259,2 (M+H<sup>+</sup>).

40

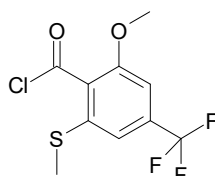
c) etapa 2: (1RS,2RS,5SR)-8-Metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina



Se procedió a calentar una solución de 90 mg (0,348 mmol) de N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-acetamida en 1,8 ml HCl 5N, en un baño de aceite a 105 °C, durante un transcurso de tiempo de 27 horas. La solución, se enfrió, en una baño de aceite, y se basificó con una solución de NaOH 5N. La capa acuosa, se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 71 mg (rendimiento: 94,2 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido blanquecino. EM (m/e): 217,4 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo B.1

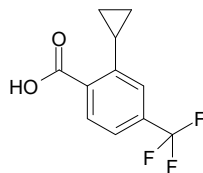
#### 10 Preparación del cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoilo



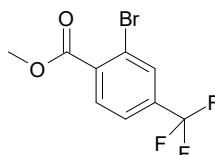
Se procedió a calentar una mezcla de 51 mg (0,191 mmol) de ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoico (CAS 1208984-79-5) y 140 µl (1,91 mmol) de cloruro de tionilo en tolueno (0,5 ml), en una baño de aceite a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. El disolvente, se eliminó, mediante la acción de vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

### Ejemplo B.2

#### 20 Preparación del ácido 2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzoico

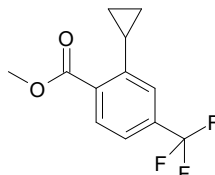


##### a) etapa 1: Éster metílico del ácido 2-bromo-4-trifluormetil-benzoico



A una solución de 2 g (7,434 mmol) de ácido 2-bromo-4-trifluormetil-benzoico (CAS: 328-89-2) en 20 ml de DMF, bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente, se le añadieron 1,13 g (8,177 mmol) de carbonato potásico y 557 µl (8,921 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se agitó, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla, se vertió en agua (300 ml). La capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El aceite crudo, se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: Heptano/acetato de etilo 0 a 10 %), para proporcionar 1,75 g (83 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color naranja.

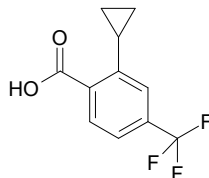
##### b) etapa 2: éster metílico del ácido 2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzoico



A una solución de 400 mg (1,413 mmol) de éster metílico del ácido 2-bromo-4-trifluormetil-benzoico, 146 mg (1,696 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 1,21 g (4,946 mmol) de tri-fosfato de potasio monohidratado, 40,9 mg (0,141 mmol) de triciclohexilfosfina en 6 ml tolueno y 0,3 ml de agua, bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se le añadieron 15,9 mg (0,0707 mmol) de acetato de paladio. La mezcla, se agitó, en un baño de aceite a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió agua y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, bajo la acción del vacío. El compuesto crudo, se purificó sobre gel de sílice

(Eluyente: Heptano/acetato de etilo 0 a 10 %), para proporcionar 0,24 g (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo.

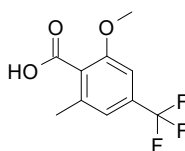
c) etapa 3: ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico



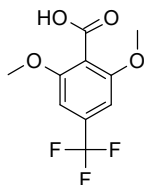
5 A una suspensión de 485 mg (1,986 mmol) de éster metílico del ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico en 8 ml de etanol, a la temperatura ambiente, se le añadieron 1,99 ml (3,972 mmol) de NaOH 2N. La mezcla, se calentó, en un baño de aceite a 80°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución, se enfrió a la temperatura ambiente y, el etanol, se evaporó. El residuo, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2N, a un valor pH 2, y se le añadió diclorometano. La fase acuosa, se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El producto crudo, se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: Heptano/acetato de etilo 0 a 100 %), para proporcionar 0,197 g (27 %), del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. EM (m/e): 229,0 (M-H).

15 **Ejemplo B.3**

**Preparación del ácido 2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-benzoico**

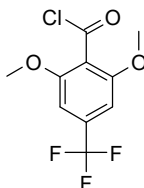


20 Etapa 1. Ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico



25 A una solución de hidróxido sódico (5,66 g, 141,4 mmol) en 33 ml de agua y 33 ml etanol, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo (CAS: 51271-36-4) (3,27 g, 14,14 mmol). La mezcla de reacción, se calentó, en un baño de aceite a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 37 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron 130 ml de agua. El producto, se recolectó mediante filtrado y se sometió a secado, para proporcionar 3,05 g de un sólido blanquecino. A una solución de ácido nitrosulfúrico (15,6 g, 110,2 mmol) en 9,5 ml agua, a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una suspensión del material previamente obtenido, en 19 ml de diclorometano. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 4,5 horas. La mezcla de reacción, se vertió sobre hielo, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se secaron, para proporcionar 1,51 g de producto. La fase acuosa, se filtró y el sólido de color blanco, se secó, para proporcionar 1,36 g de producto. Ambos lotes, se mezclaron, para proporcionar 2,87 g (93,7 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. EM (m/e): 249,1 (M-H).

Etapa 2. Cloruro de 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoilo

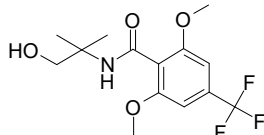


40 A una suspensión de 14,47 g (57,84 mmol) de ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico en 160 ml de tolueno, que contenía cuatro gotas de DMF, bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente, se le añadieron 42 ml (578,4 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla, se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 85°C, durante un



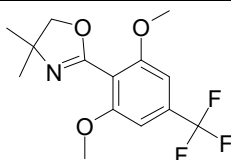
transcurso de tiempo de 3 horas. El disolvente, se eliminó, mediante la acción de vacío, para proporcionar 15,37 g (rendimiento: 98,9 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino.

Etapa 3. N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzamida



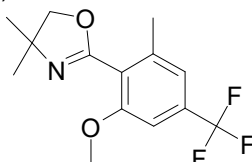
5 A una solución de 3,7 ml (37,22 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol en 42 ml diclorometano, bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 0°C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 5 g (18,61 mmol) de cloruro de 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoilo en 12 ml diclorometano. La temperatura, aumentó a un nivel de 7 °C. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla, se  
10 vertió sobre 75 ml agua. La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo dos veces, con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 5,66 g (rendimiento: 94,6 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo. EM (m/e): 322,2 (M+H<sup>+</sup>).

15 Etapa 4. 2-(2,6-Dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



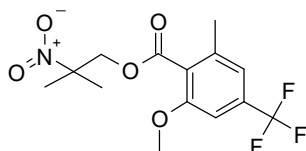
20 Se procedió a enfriar una solución de 5,66 g (17,62 mmol) de N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzamida en 60 ml diclorometano, a una temperatura de 10 °C. Se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 3,8 ml (52,85 mmol) de cloruro de tionilo. La temperatura, aumentó a un nivel de 15 °C. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución, se añadió, mediante procedimiento de goteo, a 130 ml de una solución 2M de carbonato sódico. La emulsión, se diluyó con agua, y se filtró, para retirar el sólido de color blanco. La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El sólido crudo de color amarillo claro (5,27 g), se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre sílice (70 g) eluyendo con un gradiente formado a partir de n-heptano y acetato de etilo (0 a 50%) para proporcionar 4,8 g (rendimiento: 89,8 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. EM (m/e): 304,2 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 5. 2-(2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



30 A una solución a 0°C de 1,5 g (4,946 mmol) de 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 9 ml de tetrahidrofurano, sobre tamiz molecular, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 9,89 ml (29,68 mmol) de una solución 3M de bromuro de metil-magnesio en éter dietílico, manteniendo el nivel de temperatura, a un valor inferior a 5 °C. La mezcla, se dejó que se calentara a la temperatura ambiente y, a continuación, se calentó, en  
35 baño de aceite a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La mezcla, se enfrió en un baño de hielo, y ésta se interrumpió, extinguiéndola con 60 ml de una solución amónica saturada. Se procedió a añadir acetato de etilo. La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo, una vez, con acetato de etilo. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El aceite crudo, de color naranja (1,38 g) se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de n-heptano y acetato de etilo (0 a 35 %) para proporcionar 419 mg (rendimiento: 31,2 %) de 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, como un sólido de color blanco. EM (m/e): 272,2 (M+H<sup>+</sup>) y 532 mg (rendimiento: 37,4 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. EM (m/e): 288,1 (M+H<sup>+</sup>).

45 Etapa 6. éster 2-metil-2-nitro-propílico del ácido 2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-benzoico



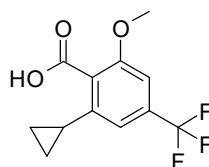
A una solución de 330 mg (1,149 mmol) de 2-(2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 14 ml acetonitrilo, se le añadieron 11,5 ml (0,0046 mmol) de una solución acuosa 0,4 mM de Na<sub>2</sub>-EDTA, a la temperatura ambiente. Se procedió a añadir, 1,05 ml (11,49 mmol) de 1,1,1-trifluoracetona, de una sola vez, con una jeringa pre-enfriada. Se añadió, mediante porciones, una mezcla de 2,9 g (34,47 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> y 7,06 g (11,49 mmol) de "Oxone", en un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, se diluyó con 70 ml agua. La capa acuosa, se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 388 mg (rendimiento: 101 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

#### Etapa 7. Ácido 2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-benzoico

A una solución de 385 mg (1,148 mmol) de éster 2-metil-2-nitro-propílico del ácido 2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-benzoico en 3,8 ml dioxano, se le añadieron 2,3 ml (11,48 mmol) de una solución acuosa 5M de NaOH. La mezcla, se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El dioxano, se eliminó, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa, se acidificó con HCl 5N y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 243 mg (rendimiento: 90,4 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. EM (m/e): 232,9 (M-H).

#### Ejemplo B.4

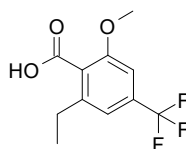
##### Preparación del ácido 2-ciclopropil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico



El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanquecino, EM: m/e = 258,9 (M-H), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el intermediario B3, a partir del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, utilizando bromuro de ciclopropil-magnesio, como reactivo de Grignard.

#### Ejemplo B.5

##### Preparación del ácido 2-etil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico

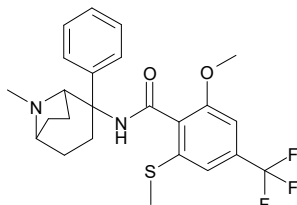


El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 247,0 (M-H), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el intermediario B3, a partir del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, utilizando bromuro de etil-magnesio, como reactivo de Grignard.

#### Descripción de los ejemplos de compuestos activos:

#### Ejemplo 1

##### 2-Metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



A una solución de la (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) (670 mg, 3,1 mmol) en diclorometano (10 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente, se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,23 g, 1,61 ml, 9,29 mmol), seguido de la adición, mediante procedimiento de goteo, de una solución de cloruro de 2-metoxi-6-(metiltio)-4-(trifluorometil)-benzoilo (intermediario B1) (970 mg, 3,41 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo

de 2 horas. La solución, se lavó, una vez, con una solución 2M de carbonato sódico. La capa acuosa, se extrajo, una vez, con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo la acción del vacío. El aceite crudo, de color amarillo, (2,04 g), el cual cristalizó en el frigorífico, se suspendió en éter dietílico. El precipitado de color blanco, se filtró, y se lavó con éter dietílico, para proporcionar 1,16 g (rendimiento: 80,6 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. EM (m/e): 465,2 (M+H<sup>+</sup>).

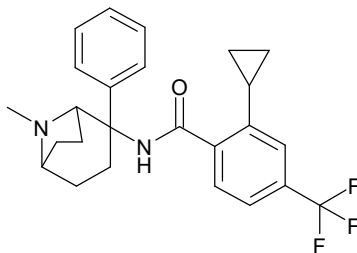
Los ejemplos 2 y 3, se prepararon mediante la separación del correspondiente material racémico mediante HPLC quiral.

Nº de Eje.	Estructura	Nombre sistemático	Material racémico de partida	Tiempo de retención (min.)*	Peso mol. encontrado o MH <sup>+</sup>
2		2-Metoxi-N-((1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida	2-Metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 1)	6,3	465,2
3		2-Metoxi-N-((1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida	2-Metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 1)	9,5	465,2

10 \*: Condiciones analíticas de separación : eluyente: Isopropanol al 15 % en Heptano

#### Ejemplo 4

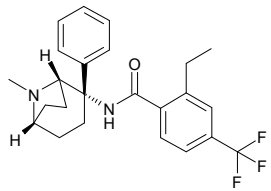
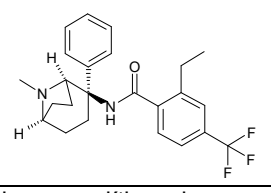
#### 2-Ciclopropil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida



15 A una solución de 23,4 mg (0,102 mmol) de ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (intermediario B2), 53,1 mg (0,139 mmol) de HATU y 64 µl (0,370 mmol) de N-etildiisopropilamina en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadió una solución de 20 mg (0,0925 mmol) de (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) en 0,2 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío. El residuo, se disolvió en acetato de etilo. La solución, se lavó una vez con agua, y dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa, se extrajo, una vez, con acetato de etilo. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, bajo la acción del vacío. El aceite crudo, se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre sílice (5 g), eluyendo con un gradiente formado a partir de n-heptano y acetato de etilo (0 a 50%), para proporcionar 10 mg (rendimiento: 25,2 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite viscoso, incoloro. EM (m/e): 429,2 (M+H<sup>+</sup>).

Los ejemplos 5 y 6, se prepararon mediante la separación del correspondiente material racémico: 2-etil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida, mediante HPLC quiral, de la forma que se ha indicado anteriormente, arriba. 2-etil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida, una goma de color amarillo, EM (m/e): 417,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 4, a partir de la (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) y ácido 2-etil-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 854531-63-8).

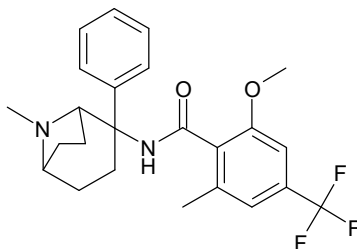
35

Nº de Eje.	Estructura	Nombre sistemático	Material racémico de partida	Tiempo de retención (min.)*	Peso mol. encontrado MH <sup>+</sup>
5		2-etil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-2-il)-4-trifluor-metil-benzamida	2-etil-N-( (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	6,3	417,3
6		2-etil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-etil-N-( (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	14,2	417,3

\*: Condiciones analíticas de separación, eluyente: Isopropanol al 15 % en Heptano

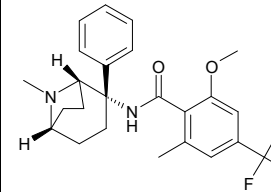
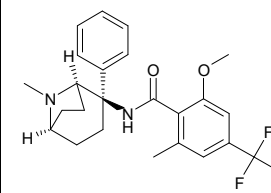
### Ejemplo 7

#### 5 2-Metoxi-6-metil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida

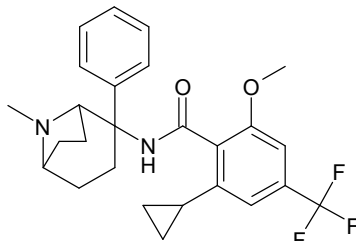


El compuesto del epígrafe, una espuma de color blanquecino, EM (m/e): 433,4 (M+H<sup>+</sup>), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 4, a partir de la 1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) y el ácido 2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-l-benzoico (intermediario B3).

10 Los compuestos de los ejemplos 8 y 9, se prepararon mediante la separación del correspondiente ácido racémico, mediante HPLC quiral:

Nº de Eje.	Estructura	Nombre Sistemático	Material racémico de partida	Tiempo de retención (min.)*	Peso mol. encontrado MH <sup>+</sup>
8		2-Metoxi-6-metil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-Metoxi-6-metil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	6,0	433,4
9		2-Metoxi-6-metil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-Metoxi-6-metil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	13,3	433,4

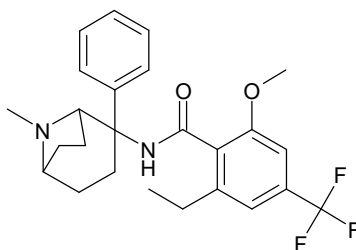
\*: Condiciones analíticas de separación, eluyente: Isopropanol al 15 % en Heptano

**Ejemplo 10****2-Ciclopropil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida**

- 5 El compuesto del epígrafe, una espuma de color blanquecino, EM (m/e): 459,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 4, a partir de la (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) y el ácido 2-ciclopropil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (intermediario B4).
- 10 Los compuestos de los ejemplos 11 y 12, se prepararon mediante la separación del correspondiente ácido racémico, mediante HPLC quiral:

Nº de Eje.	Estructura	Nombre Sistemático	Material racémico de partida	Tiempo de retención (min.)*	Peso mol. encontrado MH <sup>+</sup>
11		2-Ciclopropil-6-metoxi-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-Ciclopropil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	5,3	459,3
12		2-Ciclopropil-6-metoxi-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R))-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	2-Ciclopropil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida	11,1	459,3

\*: Condiciones analíticas de separación, eluyente: Isopropanol al 15 % en Heptano

**15 Ejemplo 13****2-etil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluorometil-benzamida**

- 20 El compuesto del epígrafe, una goma de color amarillo claro, EM (m/e): 447,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 4, a partir de la (1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilamina (intermediario A1) y el ácido 2-etil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (intermediario B5).

- 25 Los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

Los compuestos, se investigaron, en concordancia con el test de ensayo que se proporciona abajo, a continuación.

Soluciones y materiales

5 Medio DMEM completo: Mezcla de nutrientes F—12 (Gibco Life-technologies), suero bovino fetal (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomina 1% (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies).

10 Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7,4, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO<sub>4</sub>, 10 mM (+) D-glucosa.

10 Células Flp-in™-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07), transfectadas, de una forma estable, con GlyT1b cDNA.

Ensayo de inhibición de absorción de glicina (mGlyT-1b)

15 En el día 1, se procedió a colocar en placas de cultivo, de 96 hoyos, células de mamíferos (Flp-in™-CHO), transfectadas con mGlyT-1b cDNA, a una densidad de 40.000 células / pozo, en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se procedió a aspirar el medio y, las células se lavaron dos veces con tampón de absorción (UB). Las células, se incubaron, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 22°C, con sendos (i) sin competidor potencial, (ii) glicina no radioactiva 10 mM, (iii), una concentración de un inhibidor potencial. Se utilizó una gama de concentraciones del inhibidor, para generar datos para calcular la concentración de inhibidor, dando como resultado un porcentaje del 50% del efecto (por ejemplo, IC<sub>50</sub>, la concentración del competidor que inhibía la absorción de glicina de un 50%). Se procedió entonces a añadir, inmediatamente, una solución que contenía [<sup>3</sup>H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 μM de glicina no radioactiva. Las placas, se incubaron, con una cuidadosa agitación y, la reacción, se paró mediante aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Las células se lisaron con líquido de centelleo, se agitaron durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se procedió al recuento de la radioactividad en las células, utilizando un contador de centelleo.

30 Los compuestos descritos en los ejemplos xxxx, tienen unos valores de IC<sub>50</sub> < 0,1 μM. Los datos preferidos del valor de IC<sub>50</sub> (< 0,2 μM) para los compuestos xxxx, se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Valores de IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	Valores de IC <sub>50</sub> (μM)
1	0,014	8	0,02
2	0,021	9	0,02
3	0,008	10	0,004
4	0,008	11	0,006
5	0,019	12	0,006
6	0,031	13	0,014
7	0,006		

35 Los compuestos de la fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, no obstante, puede también efectuarse rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

45 Los compuestos de la fórmula I, pueden procesarse con portadores o soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y por el estilo, por ejemplo, como tales portadores o soportes, para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos, y por el estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, usualmente, no obstante, no se requieren portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y jarabes, son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y por el estilo. Los portadores apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos, y por el estilo.

55 Las preparaciones farmacéuticas, pueden también contener, adicionalmente, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I, o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable, y un portador o soporte terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, tal y como también lo es, un procedimiento para su producción, el cual comprende, el poner en contacto uno o más compuestos de la fórmula I y / o sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, una o más sustancias, terapéuticamente valiosas, adicionales, en una administración galénica, conjuntamente con uno o más portadores o soportes inertes, terapéuticamente aceptables.

Las indicaciones mayormente preferidas, en concordancia con la presente invención, son aquéllas, las cuales incluyen trastornos del sistema nervioso central, como por ejemplo, el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación, para los adultos, puede variar dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg, por día, de un compuesto de la fórmula general I, o de la correspondiente cantidad de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas y, adicionalmente, el límite superior, puede también excederse, cuando se considere que sea indicado.

Formulación de tabletas (granulación en húmedo)

Elemento	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4, y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos, a una temperatura de 50°C.
3. Pasar los gránulos, a través de un equipo de molido apropiado.
4. Añadir el elemento 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

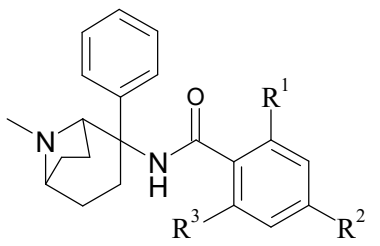
Elemento	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hídrica	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3, en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.
2. Añadir los elementos 4 y 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de 3 minutos.
3. Envasar en una cápsula apropiada.

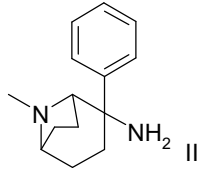
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general I

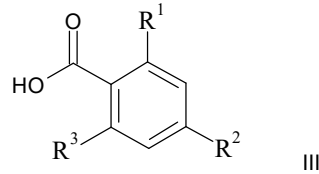


- 5 en donde,  
 $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, o S-alquilo inferior;  
 o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos del mismo; el término "inferior" indica un grupo lineal o ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.
- 10 2.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es alcoxi inferior,  $R^2$ , es alquilo inferior sustituido por halógeno y  $R^3$ , es S-alquilo inferior.
- 15 3.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, el compuesto, es  
 2-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida  
 2-metoxi-N-((1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida ó  
 2-metoxi-N-((1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida.
- 20 4.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$  es cicloalquilo,  $R^2$  es alquilo inferior sustituido por halógeno y,  $R^3$ , es hidrógeno.
- 5.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 4, en donde, el compuesto, es  
 2-ciclopropil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida.
- 25 6.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es alquilo inferior,  $R^2$ , es alquilo inferior sustituido por halógeno y,  $R^3$ , es hidrógeno.
- 7.- Un compuesto de la fórmula I, en donde, el compuesto, es  
 2-etil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida ó  
 2-etil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida.
- 30 8.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es alcoxi inferior,  $R^2$ , es alquilo sustituido por halógeno y,  $R^3$ , es alquilo inferior.
- 35 9.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 8, en donde, el compuesto, es  
 2-metoxi-6-metil-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida  
 2-metoxi-6-metil-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida  
 2-metoxi-6-metil-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida  
 2-etil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida.
- 40 10.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es alcoxi inferior,  $R^2$ , es alquilo sustituido por halógeno y,  $R^3$ , es cicloalquilo.
- 45 11.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 10, en donde, el compuesto, es  
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1RS,2RS,5SR)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida  
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1S,2S,5R) o (1R,2R,5S)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida ó  
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((1R,2R,5S) o (1S,2S,5R)-8-metil-2-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-4-trifluormetil-benzamida.
- 50 12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, según se describe en la reivindicación 1, y sus sal farmacéuticamente aceptable, procedimiento éste, el cual comprende  
 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

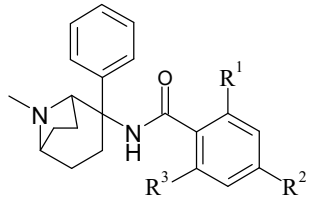




con un compuesto de la fórmula



- 5 en presencia de un agente activante, tal como el HATU, (hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o cloruro de tionilo, para la obtención de un compuesto de la fórmula



10 en donde, los sustituyentes, son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

- 13.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 14.- Un compuesto de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento o la profilaxis de las psicosis, el dolor, la disfunción en la memoria y el aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de la demencia o la enfermedad de Alzheimer.
- 15.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un portador o soporte terapéuticamente inerte.
- 16.- El uso de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento o la profilaxis de las psicosis, el dolor, la disfunción en la memoria y el aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de la demencia o la enfermedad de Alzheimer.