

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 495**

51 Int. Cl.:

C07C 215/64 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)
C07C 219/28 (2006.01)
C07C 219/30 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2012 PCT/US2012/021181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12102875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2012 E 12701809 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2668152**

54 Título: **Derivados de tramadol bicíclicos para controlar el dolor**

30 Prioridad:
27.01.2011 WO PCT/CN2011/070706

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**DEFAUW, JEAN MARIE;
HOLMSTROM, SCOTT DALE;
CHEN, SHUHUI;
ZHANG, YANG;
WU, WENTAO;
PENG, XIAN;
MA, YUJUAN y
LU, LUN**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 495 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 tramadol bicíclicos para controlar el dolor

5 Los opiáceos, una clase de compuestos que actúan centralmente, son los agentes usados más frecuentemente para el alivio y control del dolor, y que actúan sobre uno o más de los receptores opiáceos en seres humanos o mamíferos. Técnicamente, los opiáceos son los alcaloides naturales encontrados en la resina de la adormidera, pero el uso actual del término incluye variaciones sintéticas, denominadas opioides. Los opiáceos son analgésicos narcóticos agonistas y son fármacos que incluyen o se derivan del opio, tales como morfina, codeína y muchos congéneres sintéticos de morfina, siendo las preparaciones de morfina e hidrocodona los opiáceos usados más ampliamente. Los opiáceos son fármacos naturales y sintéticos (con acciones similares a morfina y están sometidos a control conforme a la ley federal sobre narcóticos de EE. UU. (fármacos regulados) y las leyes de la mayoría del resto de países y organizaciones internacionales debido a sus propiedades adictivas y el subsiguiente número de víctimas destructivo inflingido sobre los toxicómanos y aquellos en conexión con ellos.

15 Tramadol es un análogo sintético del alcaloide fenantreno codeína y, como tal, es un opioide y también un profármaco (la codeína se metaboliza en morfina, tramadol se convierte en M-1, también llamado O-desmetiltramadol). Tramadol, como los opiáceos, se asocia con efectos adversos, tales como dependencia física y psicológica, intensos síntomas de abstinencia, así como otros efectos secundarios algo menos graves, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración, estreñimiento y somnolencia.

20 Mientras que los opiáceos y fármacos relacionados claramente cumplen propósitos útiles, son deseables compuestos y terapias alternativas para el alivio del dolor debido a los problemas conocidos de los opiáceos. Particularmente, los compuestos que no están regulados, que permiten una frecuencia de dosificación más baja y/o no presentan en absoluto los efectos secundarios o bien en el grado asociado con los opiáceos y fármacos relacionados, proporcionan dichas terapias alternativas.

El documento WO2002/26694 se refiere a derivados de 6-metiltramadol O-sustituidos, a procedimientos para su producción, a medicamentos que contienen los derivados y a usos de los derivados para tratar el dolor.

25 El documento EP1127871 se refiere a nuevos ésteres derivados de compuestos de fenilciclohexilo sustituidos que derivan de tramadol.

El documento WO2003/048113 se refiere a análogos de tramadol útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el SNC, incluyendo dolor, ansiedad, depresión y trastorno por déficit de atención.

30 El documento EP2022778 se refiere a una sal de (R,R)-tramadol-(S)-naproxeno, una forma cristalina de la sal de (R,R)-tramadol-(S)-naproxeno, a sus procedimientos para su preparación y a sus usos como medicamento para el tratamiento del dolor.

El documento GB997399 se refiere a éteres fenólicos que contienen grupos básicos y a procedimientos para prepararlos.

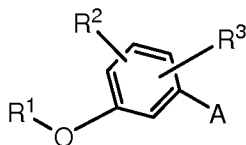
El documento US3564100 se refiere a compuestos de cicloalqueno y a procedimientos para su fabricación.

35 El documento US3652589 se refiere a éteres fenólicos sustituidos con cicloalcanol que tienen grupos básicos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, a procedimientos para fabricar los compuestos y a procedimientos de uso de los compuestos.

Arzneimittel-Forschung/Drug Research, vol. 28, n.º 1 a (1978), páginas 107-113, se refiere a compuestos de aminometilcicloalcanol sustituidos con fenilo sometidos a prueba para determinar las propiedades analgésicas.

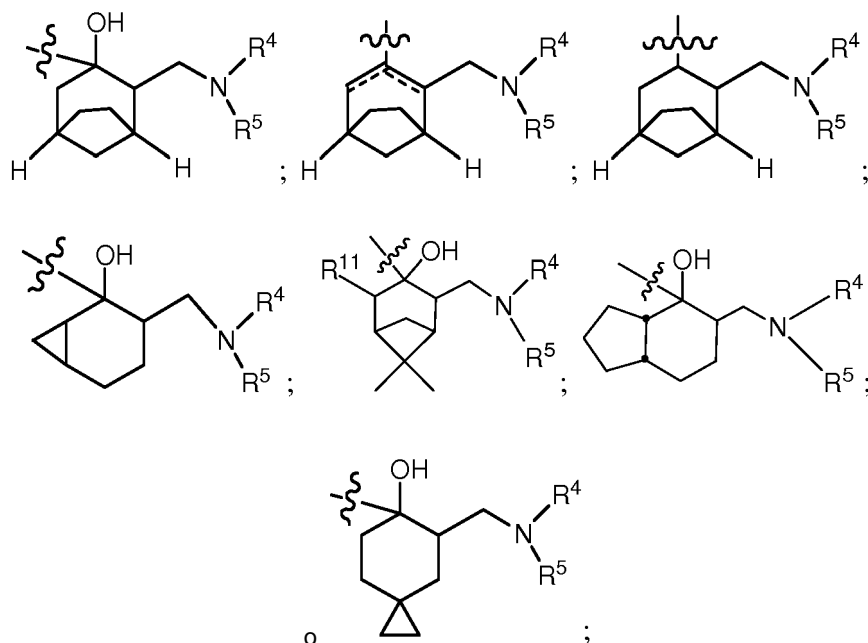
40 Journal of the Mexican Chemical Society, vol. 49, n.º 4, (2005), páginas 324-327, se refiere a tramadol y a derivados de tramadol y a procedimientos para prepararlos.

Se proporcionan compuestos analgésicos y sales de los mismos, de fórmula I:



I

en la que A se selecciona de:



5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , alcohol C_1-C_5 , $-(alquil\ C_1-C_5)fenilo$ o fenilo, o un grupo de fórmula $-C(O)-R^{12}$, en la que R^{12} puede ser alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , alcohol C_1-C_5 , $-(alquil\ C_1-C_5)fenilo$ o fenilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , halógeno, haloalquilo C_1-C_5 o haloalcoxi C_1-C_5 ;

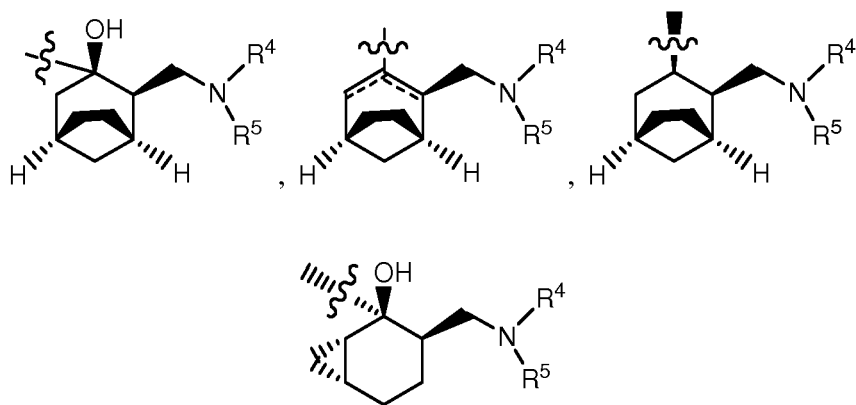
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , halógeno, haloalquilo C_1-C_5 o haloalcoxi C_1-C_5 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o $-(alquil\ C_1-C_5)fenilo$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o $-(alquil\ C_1-C_5)fenilo$;

10 R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_5 .

De las primeras cuatro definiciones para A, las siguientes son preferentes:



Alquilo C_1-C_5 se refiere a alquilo ramificados y de cadena lineal que tienen de uno a cinco átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, isopentilo y neopentilo.

15 Alcoxi C_1-C_5 se refiere a alcoxis ramificados y de cadena lineal que tienen de uno a cinco átomos de carbono, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, pentoxi, isopentoxi y neopentoxi.

Halógeno o halo se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

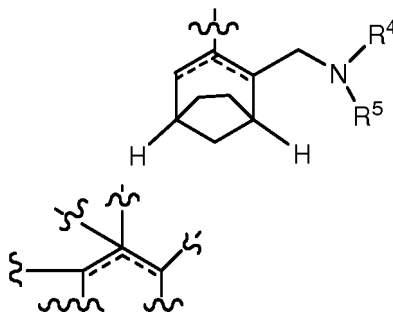
Haloalquilo, como se usa en la presente memoria, se refiere a un alquilo (como se señala anteriormente) sustituido con uno o más átomos halo. Dichos grupos incluyen trifluorometilo, cloruro de metilo, diclorometilo, cloruro de pentilo, cloruro de butilo y cloruro de isopropilo.

20

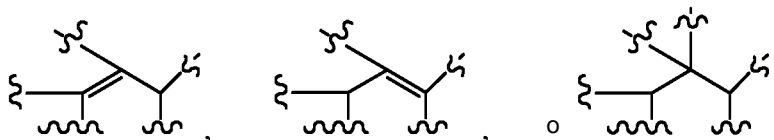
Haloalcoxi se refiere a un grupo alcoxi, como se describe en la presente memoria, que está sustituido con de uno a seis grupos halo. Los ejemplos de grupos fluoralcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi y trifluoroetoxi.

Alcoholes C₁-C₅ se refieren a metanol, etanol, propanol o metoxietanol.

- 5 En la definición de A, cuando A es: la parte



puede ser



según proceda.

- 10 PivCl se refiere a cloruro de pivaloilo.

El control del dolor se refiere a suprimir, inhibir, mejorar, reducir o bien eliminar el dolor, su intensidad y/o duración. Como tal, la invención es aplicable al alivio del dolor existente, así como a la supresión o inhibición del dolor que de otro modo procede de un acontecimiento inminente que provoca dolor. El dolor que se alivia puede ser crónico o agudo.

- 15 Mamífero incluye tanto mamíferos humanos como no humanos. Mamíferos no humanos incluyen animales domésticos, tales como animales de ganado y animales de compañía. Los animales de ganado incluyen ganado vacuno, camélidos, cerdos, ovejas, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen perros, conejos, gatos y otras mascotas pertenecientes y mantenidas en estrecha asociación con seres humanos como parte del vínculo ser humano-animal.

- 20 Cantidad eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo suficiente para controlar o aliviar el dolor en un mamífero en necesidad del mismo, y como tal depende de varios factores. Los intervalos para un compuesto de fórmula I o una sal del mismo en los procedimientos incluyen de 0,01 a 1000 mg/kg y, de manera más deseable, de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del animal. La frecuencia de la administración también es dependiente de varios factores, y puede ser una dosis única administrada una vez al día o una vez a la semana durante una duración determinada por el veterinario o médico adjunto. También se puede dividir la dosis en dos o más dosis más pequeñas dadas en un marco de tiempo para dar como resultado el control o alivio del dolor.

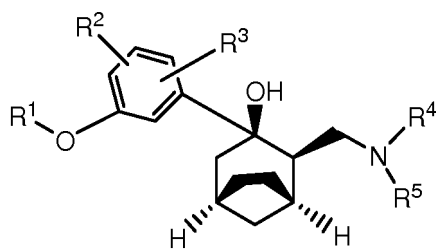
Farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente solicitud, por ejemplo, con referencia a las sales y los componentes de la formulación, tales como vehículos, incluye "veterinariamente aceptable", y, de esta manera, incluye independientemente aplicaciones tanto en seres humanos como en animales.

- 30 Son conocidas en la técnica sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º 1, enero de 1977. Una sal preferente es la sal de clorhidrato.

- 35 Los compuestos de fórmula I y sus sales se pueden formular como composiciones farmacéuticas para su administración sistémica. En la técnica, se conocen dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para fabricar las mismas tanto para mamíferos humanos como no humanos. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19.º ed., Mack Publishing Co., 1995). Se pueden incluir ingredientes activos adicionales en la formulación que contiene un compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

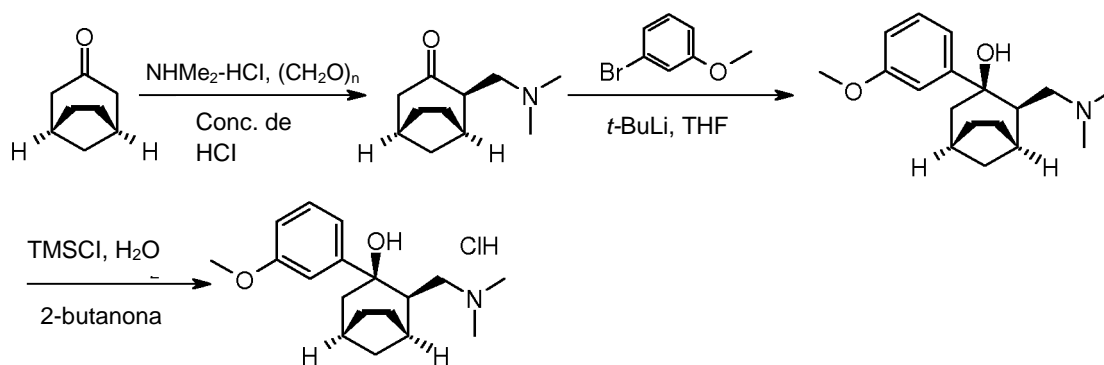
En la presente memoria se usa vehículo para describir cualquier ingrediente distinto del/de los componente(s) activo(s) en una formulación. La elección del vehículo depende en gran medida de factores, tales como el modo de administración particular, el efecto del vehículo en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden fabricar mediante los siguientes procedimientos descritos, así como los procedimientos descritos en Selnick, H. C.; Bourgeois, M. L.; Butcher, J. W.; Radzilowski, E. M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2043; Alvarado, C; Guzmán, A.; Diaz, E.; Patino. R. *J. Mex. Chem. Soc.* 2005, 49, 324; Evans, G. R.; Paloma, Fernández, D.; Henshilwood, J. A., Lloyd, S.; Nicklin, C. *Org. Process Res. Dev.* 2002, 6, 729; and Mohacsi, E.; O'Brien, J. P.; Blount, J. F. *J.Heterocycl.Chem.* 1990, 27, 1623.
- 10 La invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La formulación farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un ingrediente activo adicional. Una formulación farmacéutica puede ser una formulación farmacéutica para seres humanos o una formulación farmacéutica veterinaria.
- 15 En la presente memoria se divulga un procedimiento de control del dolor en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho mamífero. El procedimiento puede comprender adicionalmente administrar al menos otro ingrediente activo a dicho mamífero. El mamífero puede ser un mamífero humano o no humano y adicionalmente puede ser un animal de compañía, tal como un perro o gato.
- 20 Para los compuestos de fórmula Ia, a continuación, los esquemas A-C y preparaciones y/o ejemplos 1-76 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



Ia

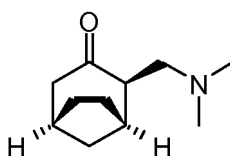
Esquema A



25

Preparación 1

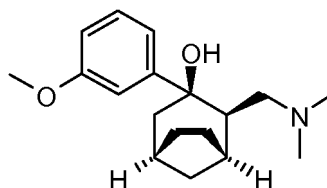
Síntesis de 2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ona



5 Agitar una mezcla de biciclo[3.2.1]octan-3-ona (5,2 g, 41,9 mmol), (HCHO)_n (1,51 g, 50,3 mmol), clorhidrato de dimetilamina (3,42 g, 41,9 mmol) y 0,5 ml de HCl conc. en MeCN (50 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de la retirada del disolvente a vacío, disolver el residuo en H₂O (20 ml) y lavar con EtOAc (20 ml x 3). Basificar la solución acuosa con NaOH a pH=10. Extraer la mezcla acuosa resultante con EtOAc (60 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío para dar 2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ona en bruto como un aceite marrón (5,9 g, rendimiento: 78,7 %). EM (m/z): 182 (M+1).

Ejemplo 2

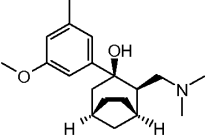
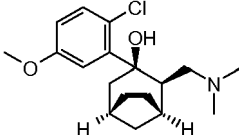
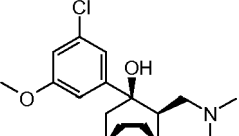
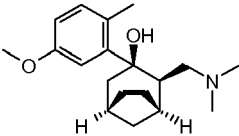
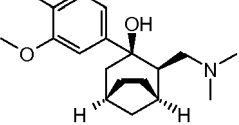
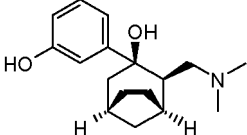
Síntesis de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



10 Añadir gota a gota una solución de *t*-BuLi (19,2 ml, 25,0 mmol) en hexano por medio de una jeringa a una solución de 1-bromo-3-metoxi-benceno (3,74 g, 20,0 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir gota a gota una solución de 2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (1,81 g, 10,0 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla resultante a -78 °C durante 1 hora adicional. Desactivar la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (15 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para dar 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol como un sólido blanco (1,49 g, rendimiento: 51 %). EM (m/z): 290 (M+1).

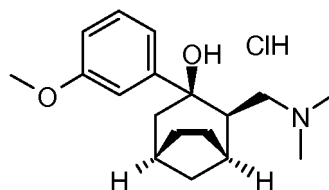
20 Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 2.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
3	2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 308 (M+1)
4	2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 374 (M+1)
5	2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 308 (M+1)
6	2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 308 (M+1)
7	2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 308 (M+1)

8	2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 304 (M+1)
9	3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 324 (M+1)
10	3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 324 (M+1)
11	2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 304 (M+1)
12	2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 304 (M+1)
13	2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 276 (M+1)

Ejemplo 14

Síntesis de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



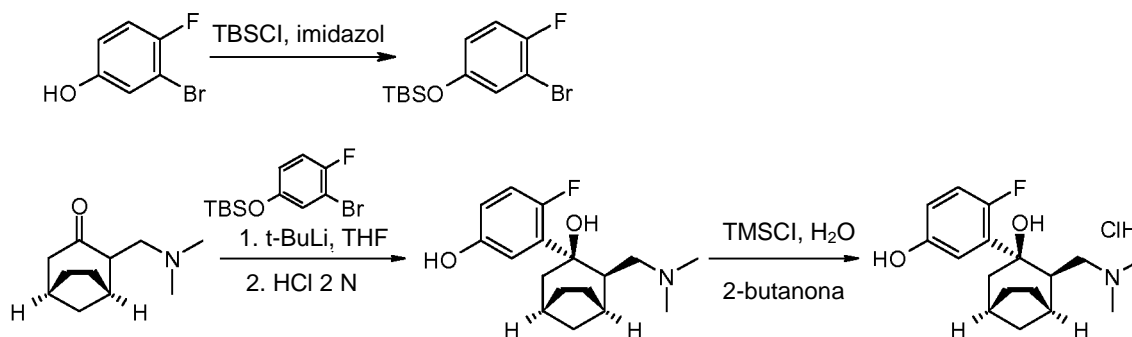
- 5 Añadir H₂O (100 mg, 5,56 mmol) y TMSCl (361 mg, 3,34 mmol) a una solución de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (877 mg, 3,03 mmol) en 2-butanona (60 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Concentrar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol como un sólido blanco (986 mg, rendimiento: 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,23-7,27 (t, J= 16,4, 1H), 7,00-7,02 (d, J= 8,0, 1H), 6,95-6,96 (t, J= 4,0, 1H), 6,78-6,80 (d, J= 10,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 4H), 2,09-2,14 (m, 2H), 2,05-2,06 (d, J= 2,4, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,78-1,80 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 14.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
15	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,92 (s, 1H), 6,88-6,85 (d, $J = 12,0$, 1H), 6,62-6,59 (d, $J = 12,0$, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,70 (d, $J = 16,0$, 1H), 2,51-2,48 (m, 4H), 2,40 (s, 1H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,27-2,24 (d, $J = 12,0$, 2H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 4H).
16	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,24-7,26 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,86-6,88 (d, $J = 8,8$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,18-2,39 (m, 6H), 1,92-1,94 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 5H), 1,48-1,56 (m, 1H).
17	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,98-6,70 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,08-3,11 (t, $J = 12,8$, 1H), 2,55-2,62 (m, 4H), 2,25-2,48 (m, 6H), 2,17 (s, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 6H).
18	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,12-7,06 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 3H).
19	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,11-7,01 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,45-2,26 (m, 5H), 2,18 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 1H).
20	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,86 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,52-2,55 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 6H), 2,04-2,08 (d, $J = 14,4$, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,45-1,49 (m, 1H).
21	Clorhidrato de 3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,44-7,45 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,32-7,34 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27-3,30 (t, $J = 13,6$, 1H), 3,05-3,07 (d, $J = 9,2$, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,71-2,75 (d, $J = 13,6$, 1H), 2,47 (m, 5H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,59-1,79 (m, 4H).
22	Clorhidrato de 3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,12 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 2,0$, 1H), 6,85-6,86 (t, $J = 4,0$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,68-2,71 (m, 7H), 2,36-2,37 (m, 2H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,03-2,09 (t, $J = 23,6$, 1H), 1,70-1,86 (m, 4H), 1,59-1,67 (m, 1H).
23	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400MHz, D_2O) δ 7,26 (s, 1H), 7,21-7,19 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,88-6,86 (d, $J = 8,0$, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 6H), 2,41 (s, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H).

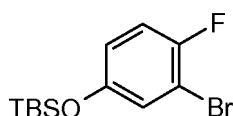
24	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,23-7,21 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 1H).
25	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,14-7,18 (t, $J = 15,6$, 1H), 6,91-6,93 (d, $J = 7,2$, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,64-6,66 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,00-3,06 (t, $J = 22,8$, 1H), 2,53-2,57 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,12-2,14 (m, 2H), 2,01-2,05 (d, $J = 13,6$, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 1H).

Esquema B



Preparación 26

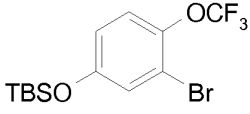
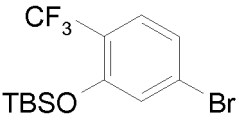
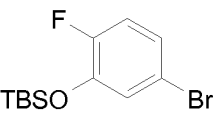
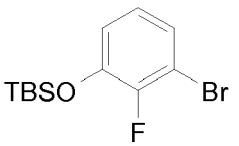
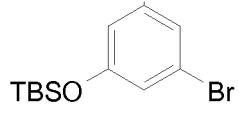
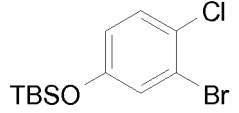
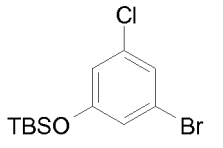
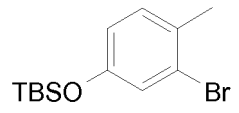
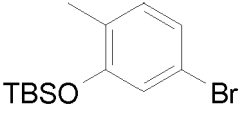
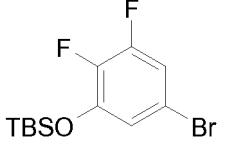
- 5 Síntesis de (3-bromo-4-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano



10 Añadir TBSCl (3,37 g, 22,37 mmol) e imidazol (1,9 g, 27,96 mmol) a una solución de 3-bromo-4-fluoro-fenol (3,56 g, 18,64 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml). Agitar la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Desactivar la reacción con agua (30 ml). Extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para dar (3-bromo-4-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano como un aceite incoloro (5,81 g, 99 %), EM (m/z): 303 (M-1).

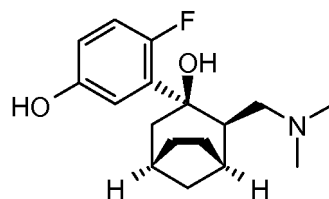
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento de preparación 26.

Prep.n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
27	(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 303 (M-1)
28	(3-bromo-5-trifluorometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 353 (M-1)

29	(3-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 369 (M-1)
30	(5-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 353 (M-1)
31	(5-bromo-2-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 303 (M-1)
32	(3-bromo-2-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 303 (M-1)
33	(3-bromo-5-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 299 (M-1)
34	(3-bromo-4-cloro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 319 (M-1)
35	(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 319 (M-1)
36	(3-bromo-4-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 299 (M-1)
37	(5-bromo-2-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 299 (M-1)
38	(5-bromo-2,3-difluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano		EM (m/z): 321 (M-1)

Ejemplo 39

Síntesis de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

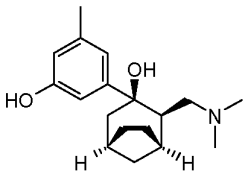
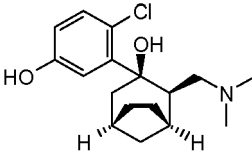
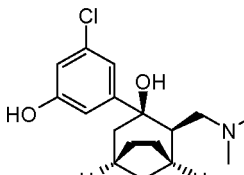
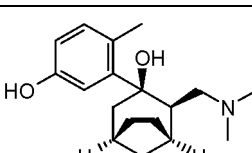
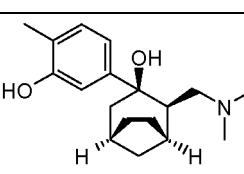
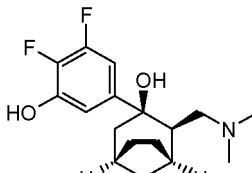


5 Enfriar una solución de (3-bromo-4-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (5,81 g, 19,03 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C en N₂. Entonces, añadir gota a gota una solución de *t*-BuLi (14,6 ml, 19,03 mmol) en hexano por medio de una jeringa a la solución de reacción. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir gota a gota una solución de 2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (2,87 g, 15,86 mmol) en THF (1,5 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla a -78 °C durante 1 hora adicional. Desactivar la reacción con 60 ml de HCl diluido (2 N) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Basificar la mezcla resultante con K₂CO₃ a pH=9 y extraer con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂ con respecto a CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) para dar 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol como un sólido blanco (2,38 g, rendimiento: 51,2 %). EM (m/z): 294 (M+1).

10

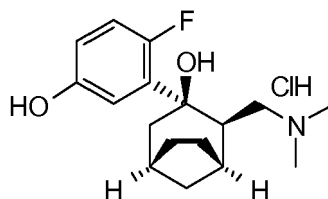
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 39.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
40	2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 294 (M+1)
41	2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 344 (M+1)
42	2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 360 (M+1)
43	2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-trifluorometil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 344 (M+1)
44	2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 294 (M+1)
45	2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 294 (M+1)

46	2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 290 (M+1)
47	3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 310 (M+1)
48	3-(3-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 310 (M+1)
49	2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 290 (M+1)
50	2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 290 (M+1)
51	3-(3,4-difluoro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		EM (m/z): 312 (M+1)

Ejemplo 52

Síntesis de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



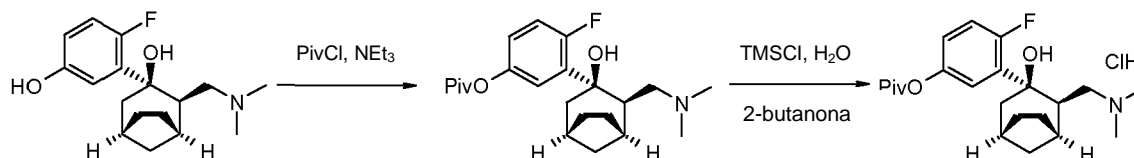
- 5 Añadir H₂O (175,1 mg, 9,73 mmol) y TMSCl (1,057 g, 9,73 mmol) a una solución de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (2,38 g, 8,11 mmol) en 2-butanona (60 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la retirada del disolvente mediante evaporación, lavar el residuo con EtOAc para dar clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol como un sólido blanco (2,23 g, rendimiento: 83,5 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 6,89-6,93 (m, 2H), 6,66-6,70 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 4H), 2,42-2,44 (d, J = 8,0, 1H), 2,36-2,41 (d, J = 20,0, 3H), 2,30-2,33 (d, J = 12,0, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,51-1,67 (m, 4H), 1,47-1,50 (m, 1H).
- 10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 52.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
53	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,74-6,79 (m, 2H), 6,39-6,43 (d, $J = 14,4$, 1H), 3,26-3,23 (t, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,74-2,79 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 4H), 1,60-1,67 (m, 1H).
54	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,40-7,42 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,08-7,10 (d, $J = 4,0$, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,41-2,53 (m, 6H), 2,24 (s, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H).
55	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,08-7,11 (d, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 1,2$, 1H), 6,96-6,97 (d, $J = 3,2$, 1H), 6,65-6,68 (d, $J = 12,0$, 1H), 3,02-3,08 (t, $J = 23,2$ Hz, 1H), 2,46-2,57 (m, 4H), 2,20-2,41 (m, 6H), 2,10 (s, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,48-1,67 (m, 5H), 1,38-1,41 (m, 1H).
56	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-trifluorometil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,45-7,47 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,03-3,09 (t, $J = 23,6$, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,48-2,51 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,12-2,15 (d, $J = 8,4$, 2H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 4H), 1,44-1,47 (m, 1H).
57	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,01-7,06 (m, 2H), 6,90-6,91 (m, 1H), 3,03-3,07 (t, $J = 13,6$, 1H), 2,57-2,62 (m, 4H), 2,05-2,32 (m, 7H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 4H), 1,43-1,51 (m, 1H).
58	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,00-7,96 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,78-2,79 (d, $J = 4,0$, 4H), 2,27-2,47 (m, 6H), 2,18 (s, 1H), 1,80-1,99 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,66-1,68 (d, $J = 8,0$, 4H), 1,49 (s, 1H).
59	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 6,80 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,03-3,06 (t, $J = 13,2$, 1H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,04-2,18 (m, 6H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 1H).
60	Clorhidrato de 3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,34-7,35 (d, $J = 2,4$, 1H), 7,20-7,21 (d, $J = 4,8$, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,02-3,05 (d, $J = 9,2$, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 4H), 2,41 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 4H).

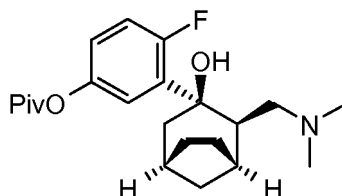
61	Clorhidrato de 3-(3-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,01 (t, $J = 3,6$, 1H), 6,88-6,89 (t, $J = 3,6$, 1H), 6,69-6,70 (t, $J = 3,6$, 1H), 3,28-3,31 (t, $J = 13,6$, 1H), 2,72-2,81 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,14-2,40 (m, 5H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H).
62	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,06 (s, 1H), 7,00-7,02 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,62-6,64 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,60 (s, 4H), 2,37-2,48 (m, 5H), 2,29 (s, 4H), 2,09 (s, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H).
63	Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,06-7,08 (d, $J = 4,0$, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 2,54-2,59 (s, 4H), 2,22-2,29 (m, 4H), 2,12-2,14 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 4H), 1,43-1,49 (m, 1H).
64	Clorhidrato de 3-(3,4-difluoro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,75-6,80 (m, 2H), 3,20-3,21 (m, 1H), 2,36-2,72 (m, 7H), 2,26-2,27 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,50-1,51 (m, 1H).

Esquema C



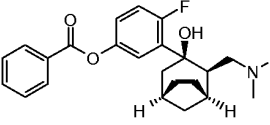
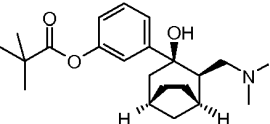
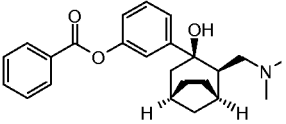
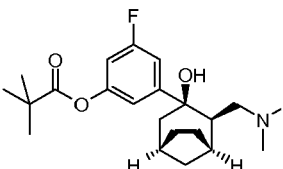
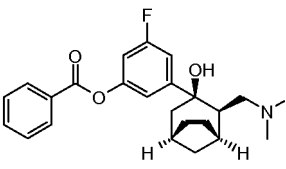
Ejemplo 65

- 5 Síntesis del éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico



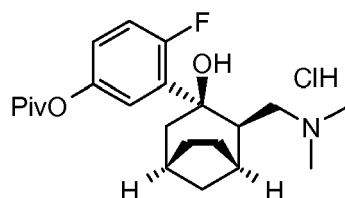
- 10 Agitar una mezcla de 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (587 mg, 2,0 mmol), cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (361,5 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (606 mg, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Concentrar la mezcla a vacío y purificar el residuo mediante TLC preparativa para dar éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico (368 mg, rendimiento: 48,8 %). EM (m/z): 378 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,29-7,32 (d, $J_1 = 6,8$, $J_2 = 2,8$, 1H), 7,14-7,19 (d, $J_1 = 11,6$, $J_2 = 8,8$, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 2,64-2,67 (d, $J = 13,6$, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,46-2,48 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).
- 15

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 65.

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
66	Éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido benzoico		EM (m/z): 398 (M+1), RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,19-8,21 (m, 2H), 7,72-7,76 (t, $J = 14,8$, 1H), 7,58-7,62 (t, $J = 15,6$, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,62-2,66 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,40-2,55 (m, 10H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 4H), 1,41-1,50 (m, 1H).
67	Éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		EM (m/z): 360 (M+1)
68	Éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido benzoico		EM (m/z): 380 (M+1)
69	Éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		EM (m/z): 378 (M+1)
70	Éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido benzoico		EM (m/z): 398 (M+1), RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,07-8,09 (m, 2H), 7,59-7,61 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,45-7,49 (t, $J = 15,6$, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,81-6,83 (d, $J = 8,8$, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,27-2,28 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 7H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,59-1,74 (m, 4H), 1,45-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 71

Síntesis del clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico



5

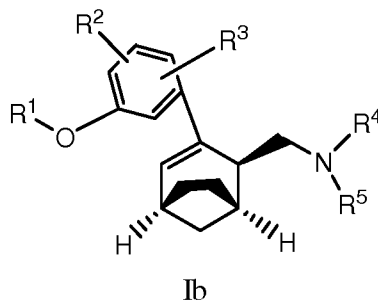
Añadir H_2O (9 mg, 0,5 mmol) y TMSCl (43 mg, 0,397 mmol) a una solución de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (150 mg, 0,397 mmol) en 2-butanona (50 ml). Agitar la mezcla de reacción a 0°C durante dos horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (164 mg, rendimiento: 100 %). RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,30-7,32 (d, $J_1 = 6,8$, $J_2 = 2,8$, 1H), 7,15-7,20 (d, $J_1 = 11,6$, $J_2 = 8,8$, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 4H), 2,37-2,52 (m, 7H), 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,79-1,86 (m, 4H), 1,63-1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

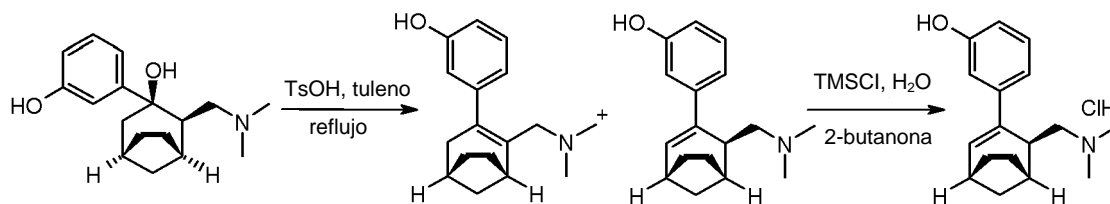
10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 71.

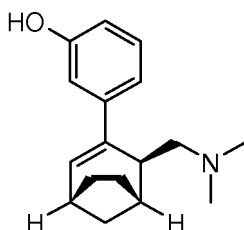
Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
72	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluorofenílico de ácido benzoico		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,19-8,21 (m, 2H), 7,72-7,76 (t, J= 14,8, 1H), 7,58-7,62 (t, J= 15,6, 2H), 7,49-7,51 (t, J= 8,0, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 2,42-2,87 (m, 12H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H).
73	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,43-7,44 (d, J= 4,4, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 3,21-3,22 (m, 1H), 2,37-2,81 (m, 9H), 2,21-2,30 (m, 3H), 2,09-2,11 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 1,63-1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).
74	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido benzoico		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,20-8,22 (t, J= 8,4, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,58-7,62 (t, J= 15,2, 2H), 7,50-7,51 (d, J= 5,2, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 4H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,24-2,42 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 4H), 1,65-1,66 (m, 1H).
75	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,22-7,25 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,39 (d, J= 4,0, 2H), 2,17-2,37 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).
76	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenílico de ácido benzoico		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,19-8,21 (t, J= 8,4, 2H), 7,72-7,74 (t, J= 8,4, 1H), 7,58-7,62 (t, J= 15,6, 2H), 7,30-7,33 (d, J ₁ = 10,4, J ₂ = 1,6, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98-7,00 (d, J ₁ = 8,8, J ₂ = 2,0, 1H), 2,55-2,81 (m, 8H), 2,41 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 3H), 2,08-2,10 (m, 1H), 1,74-1,91 (m, 4H), 1,63-1,67 (m, 1H).

Para los compuestos de fórmula Ib, a continuación, los esquemas D y E y los ejemplos 77-113 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



Esquema D**Ejemplo 77**

Síntesis de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol



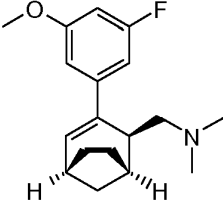
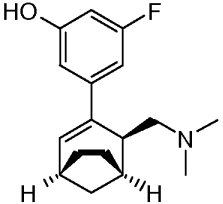
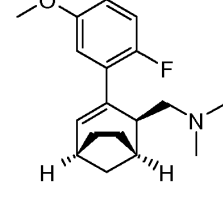
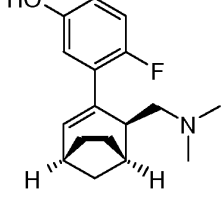
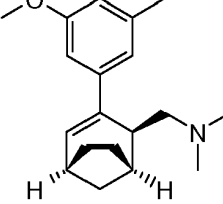
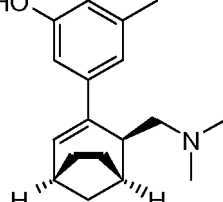
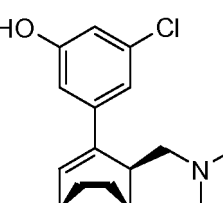
5

Añadir TsOH (5,0 g, 29,1 mmol) a una solución de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (4,8 g, 17,5 mmol) en tolueno (150 ml). Calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas y, entonces, desactivar la reacción mediante adición de K_2CO_3 acuoso saturado (20 ml). Extraer la capa acuosa con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a vacío. Purificar el residuo mediante HPLC preparativa para producir 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol como un sólido blanco (2,27 g, 50,2 %). EM (m/z): 258 (M+1).

10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 77.

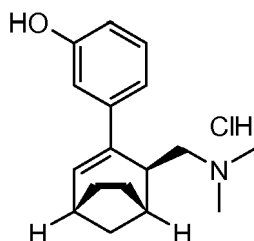
Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
78	[3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 272 (M+1)
79	[3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 356 (M+1)
80	3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-trifluorometoxi-fenol		EM (m/z): 342 (M+1)

81	[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 290 (M+1)
82	3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenol		EM (m/z): 276 (M+1)
83	[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 290 (M+1)
84	3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenol		EM (m/z): 276 (M+1)
85	[3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 286 (M+1)
86	3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-metil-fenol		EM (m/z): 272 (M+1)
87	3-cloro-5-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol		EM (m/z): 292 (M+1)

88	[3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 286 (M+1)
89	3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-metil-fenol		EM (m/z): 272 (M+1)
90	4-cloro-3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol		EM (m/z): 292 (M+1)

Ejemplo 91

Síntesis del clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol



- 5 Añadir H₂O (392 mg, 21,8 mmol) y TMSCl (1,4 g, 12,9 mmol) a una solución de 3-(4-dimetilaminometilbiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol (2,8 g, 10,9 mmol) en 2-butanona (200 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Recoger el precipitado mediante filtro y lavar con EtOAc (30 ml x 2), secar a vacío para dar clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol como un sólido blanco (2,41 g, rendimiento: 75,5 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,20-7,24 (t, J = 15,6, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,15 (d, J = 6,4, 1H), 3,58-3,61 (d, J = 12,8, 1H), 3,08-3,14 (t, J = 26,0, 1H), 2,89-2,92 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 6H).
- 10

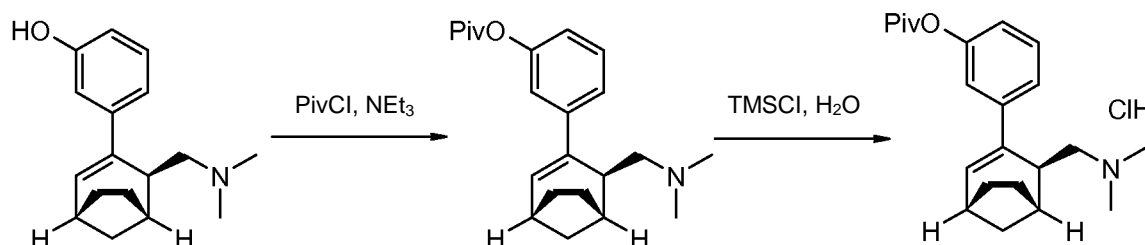
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 91.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
92	Clorhidrato de [3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,24-7,28 (t, J = 16,0, 1H), 6,82-6,87 (t, J = 20,4, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,12-6,14 (d, J = 7,2, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H).

93	Clorhidrato de [3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,15 -7,18 (d, $J = 9,6$, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,69-6,70 (d, $J = 5,6$, 1H), 6,03-6,01 (d, $J = 4,0$, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,47 (d, $J = 4,0$, 1H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,64-2,70 (d, $J = 9,6$, 6H), 2,32-2,46 (m, 4H), 1,16-1,80 (m, 6H).
94	Clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-trifluorometoxi-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,02-7,04 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,68-6,71 (d, $J = 11,6$, 1H), 6,56 (d, $J = 3,2$, 1H), 5,92-5,93 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,32-3,37 (d, $J = 18,8$, 1H), 2,58-2,59 (m, 2H), 2,37-2,54 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,71-1,88 (m, 7H).
95	Clorhidrato de [3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,35-6,38 (m, 3H), 6,01-6,12 (d, $J = 6,4$, 1H), 3,69-3,70 (d, $J = 3,2$, 3H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 7H), 2,49 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,63-1,74 (m, 6H).
96	Clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,44-6,49 (m, 2H), 6,41-6,42 (d, $J = 2,0$, 1H), 6,18-6,19 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,60-3,63 (d, $J = 14,0$, 1H), 3,16-3,22 (t, $J = 25,6$, 1H), 2,99-3,00 (d, $J = 3,6$, 1H), 2,90-2,93 (d, $J = 14,8$, 6H), 2,64 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,92-1,95 (d, $J = 10,8$, 1H), 1,85 (m, 5H).
97	Clorhidrato de [3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,07-6,08 (d, $J = 4,0$, 1H), 3,66-3,67 (d, $J = 4,0$, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,60-2,69 (m, 6H), 2,48 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,62-1,78 (m, 7H).
98	Clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,83-6,88 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,03-6,05 (d, $J = 8,0$, 1H), 3,44-3,48 (d, $J = 16,0$, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 7H), 2,48 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,76-1,79 (d, $J = 12,0$, 1H), 1,70-1,71 (d, $J = 4,0$, 1H), 1,61-1,65 (m, 4H).
99	Clorhidrato de [3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,67-6,69 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,13-6,14 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,67 (d, $J = 12,4$, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 7H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 5H).
100	Clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-metil-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 6,63-6,53 (d, $J = 1,2$, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,11-6,13 (d, $J = 6,4$, 1H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 2,99-3,00 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 6H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80-1,95 (m, 6H).

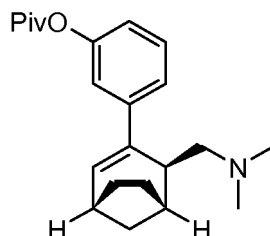
101	Clorhidrato de 3-cloro-5-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol		RMN de ^1H (400MHz, metanol-d4) δ 6,71-6,73 (m, 2H), 6,58-6,59 (t, $J=3,6$, 1H), 6,16-6,18 (d, $J=6,4$, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,16-3,23 (t, $J=26,0$, 1H), 2,90-2,96 (m, 7H), 2,56-2,64 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 6H).
102	Clorhidrato de [3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,10 (d, $J=6,4$, 1H), 6,75 (d, $J_1=2,4$, $J_2=6,4$, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (d, $J=12,0$, 1H), 3,12 (t, $J=12,4$, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,73(m, 1H), 1,65 (m, 4H).
103	Clorhidrato de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-metil-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,21-7,23 (d, $J=4,0$, 1H), 6,82-6,84 (d, $J=4,0$, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,96-6,97 (d, $J=4,0$, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,66-2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,23(s, 3H), 1,87-2,05 (m, 6H).
104	Clorhidrato de 4-cloro-3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,18-7,20 (d, $J=8,8$, 1H), 6,70-6,73 (d, $J_1=8,8$, $J_2=3,2$, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,97-5,98 (d, $J=6,0$, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,32-3,34 (t, $J=6,4$, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,63-2,66 (s, 3H), 2,03-2,05 (d, $J=10,8$, 1H), 1,83-1,94 (m, 5H).

Esquema E



Ejemplo 105

- 5 Síntesis del éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico



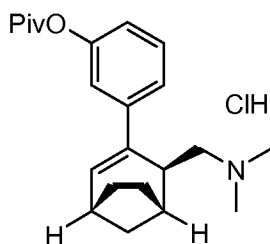
Agitar una mezcla de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol (200 mg, 0,778 mmol), cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (111 mg, 0,927 mmol) y trietilamina (234 mg, 2,316 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Concentrar la mezcla a vacío y purificar el residuo mediante TLC preparativa para dar éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (232 mg, rendimiento: 87,5 %). EM (m/z): 342 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,29-7,32 (t, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,06-7,08 (d, $J=7,6$, 1H), 6,88-6,90 (d, $J_1=8,0$, $J_2=1,6$, 1H), 6,84-6,85 (t, $J=3,6$, 1H), 6,05-6,07 (d, $J=6,8$, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 105.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
106	Síntesis del éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido benzoico		EM (m/z): 362 (M+1), RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,19-8,21 (d, J = 8,0, 2H), 7,70-7,73 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 7,57-7,61 (t, J = 19,6, 2H), 7,36-7,40 (t, J = 15,6, 1H), 7,14-7,16 (d, J = 8,0, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,11-6,13 (d, J = 6,8, 1H), 3,31-3,33 (m, 2H), 2,59-2,64 (d, J = 20,4, 2H), 2,42-2,45 (t, J = 13,2, 1H), 2,18-2,20 (m, 6H), 1,75-1,88 (m, 6H).
107	Éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		EM (m/z): 360 (M+1), RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,94-6,97 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 2H), 6,25-6,28 (d, J = 9,2, 1H), 3,68-3,71 (d, J = 12,4, 1H), 3,18-3,25 (t, J = 26,0, 1H), 2,90-2,93 (m, 7H), 2,62-2,66 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).
108	Éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido isobutírico		EM (m/z): 346 (M+1). RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d4) δ 6,86-6,89 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,14-6,15 (d, J = 6,8, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,25-2,29 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 6H), 1,31-1,32 (d, J = 6,8, 6H).
109	Éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluorofenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		EM (m/z): 360 (M+1), RMN de ¹ H (metanol-d4, 400 MHz) δ 7,10 (t, J = 9,6, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,12 (d, J = 9,6, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,85 (t, J = 12,4, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,33 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).
110	Éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido isobutírico		EM (m/z): 346 (M+1) RMN de ¹ H (metanol-d4, 400 MHz) δ 7,10 (t, J = 9,6, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,11 (d, J = 6,4, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,48 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,31 (d, J = 6,8, 6H).

Ejemplo 111

Síntesis del clorhidrato de éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico

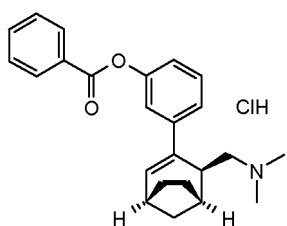
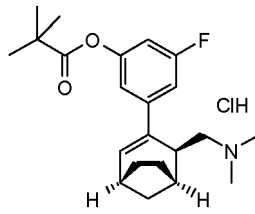


5

Añadir H₂O (18 mg, 1 mmol) y TMSCl (75 mg, 0,69 mmol) a una solución de éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (197 mg, 0,58 mmol) en 2-butanona (70 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (219 mg, rendimiento: 100 %). RMN

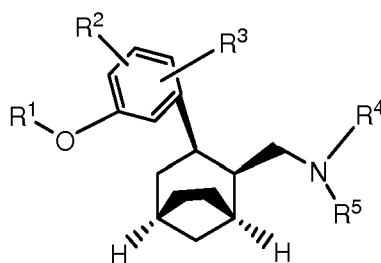
de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,38-7,42 (t, $J = 16,4$, 1H), 7,13-7,15 (d, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 0,8$, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 6,21-6,23 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,68-3,71 (d, $J = 12,0$, 1H), 3,16-3,23 (t, $J = 25,6$, 1H), 2,99-3,00 (m, 1H), 2,88-2,92 (d, $J = 14,8$, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 5H), 1,37 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 111.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
112	Clorhidrato de éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido benzoico		RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,19-8,21 (t, $J = 8,0$, 2H), 7,71-7,74 (t, $J = 14,8$, 1H), 7,57-7,61 (t, $J = 15,6$, 2H), 7,43-7,72 (t, $J = 15,6$, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 6,25-6,27 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,71-3,74 (d, $J = 12,0$, 1H), 3,19-3,26 (t, $J = 25,6$, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,90-2,94 (d, $J = 14,8$, 6H), 2,65 (s, 2H), 1,95-1,98 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 5H).
113	Clorhidrato de éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,94-6,96 (d, $J_1 = 3,6$, $J_2 = 2,0$, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,25-6,27 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,65-3,68 (d, $J = 10,8$, 1H), 3,15-3,21 (t, $J = 26,0$, 1H), 2,88-2,93 (m, 7H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

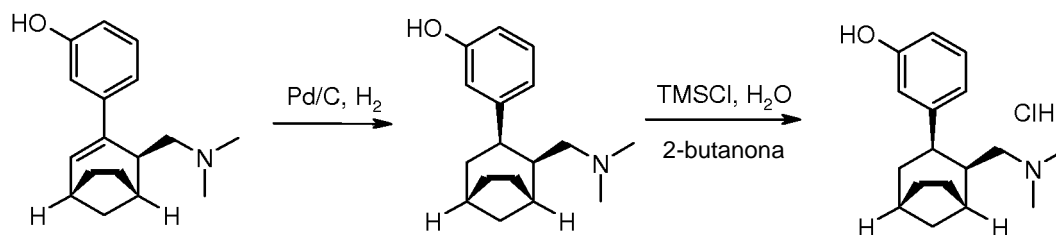
5

Para los compuestos de fórmula Ic, a continuación, los esquemas F y G y preparaciones y/o ejemplos 114-140 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



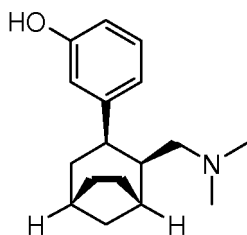
Ic

Esquema F



10 **Ejemplo 114**

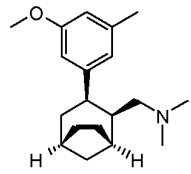
Síntesis de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol



5 Añadir Pd/C (80 mg) a una solución de 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol (250 mg, 0,97 mmol) en MeOH (40 ml). Entonces, agitar la mezcla a 25 °C durante 12 horas a 310,26 kPa (45 PSI) de H₂. Después de la filtración, concentrar la solución a vacío para dar 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol como un sólido blanco (252 mg, rendimiento: 100 %). EM (m/z): 260 (M+1).

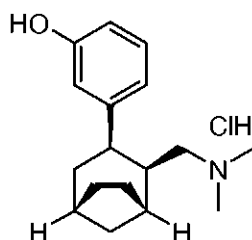
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 114.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
115	[3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 274 (M+1)
116	3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenol		EM (m/z): 278 (M+1)
117	[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 292 (M+1)
118	3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenol		EM (m/z): 278 (M+1)
119	[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina		EM (m/z): 292 (M+1)
120	3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-metil-fenol		EM (m/z): 274 (M+1)

121	[3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetilamina		EM (m/z): 288 (M+1)
-----	--	---	------------------------

Ejemplo 122

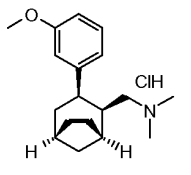
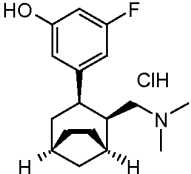
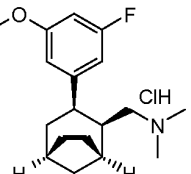
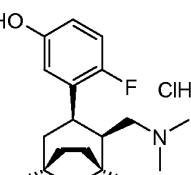
Síntesis del clorhidrato de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol



- 5 Añadir H₂O (70 mg, 3,89 mmol) y TMSCl (126 mg, 1,17 mmol) a una solución de 3-(2-dimetilaminometilbicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (252 mg, 0,97 mmol) en 2-butanona (30 ml). Entonces, agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol como un sólido blanco (286 mg, rendimiento: 99,8 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,04-7,07 (t, *J*= 10,4, 1H), 6,58-6,72 (m, 3H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 3H), 2,44-2,48 (m, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,36-1,47 (m, 8H).

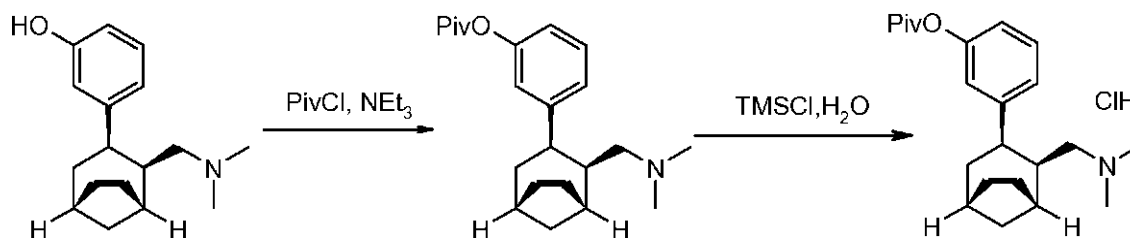
10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 122.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
123	Clorhidrato de [3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetilamina		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,23-7,27 (t, <i>J</i> = 15,6, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,95-3,01 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 6H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,12-2,14 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 8H).
124	Clorhidrato de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenol		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 6,55-6,49 (m, 2H), 6,41-6,38 (d, <i>J</i> = 12,0, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 2,08-1,99 (m, 3H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,37-1,35 (m, 1H).
125	Clorhidrato de [3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetilamina		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 6,61-6,59 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 6,52-6,50 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 6H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,61-1,36 (m, 8H).
126	Clorhidrato de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluorofenol		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 6,91-6,83 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62-6,49 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 6H), 1,63-1,40 (m, 7H).

127	Clorhidrato de [3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetilamina		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 6,98-6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,64-2,55 (m, 6H), 2,36-2,39 (d, <i>J</i> = 12,0, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,69-1,42 (m, 8H).
128	Clorhidrato de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-metil-fenol		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,59 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 6H), 2,53-2,54 (m, 1H), 2,33-2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,21 (t, <i>J</i> = 12,0, 1H), 1,52-1,87 (m, 8H).
129	Clorhidrato de [3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,71 (s, 1H), 6,64-6,65 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,34 (m, 1H), 2,82-2,83 (d, <i>J</i> = 2,4, 3H), 2,72 (d, <i>J</i> = 2,4, 3H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 6H), 2,23-2,26 (t, <i>J</i> = 11,2, 1H), 1,60-1,85 (m, 8H).

Esquema G



Ejemplo 130

5 Síntesis del éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico

Agitar una mezcla de 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol (200 mg, 0,772 mmol), cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (111,6 mg, 0,927 mmol) y trietilamina (234 mg, 2,316 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Concentrar la mezcla a presión reducida y purificar el residuo mediante TLC preparativa para dar éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (217 mg, rendimiento: 81,9 %). EM (m/z): 344 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,36-7,40 (t, *J* = 13,6, 1H), 7,19-7,21 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, *J* = 8,0, 1H), 2,97-3,03 (t, *J* = 23,6, 1H), 2,49-2,68 (m, 6H), 2,40-2,44 (d, *J* = 13,2, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,17-2,21 (m, 2H), 1,60-1,84 (m, 8H), 1,37 (s, 9H).

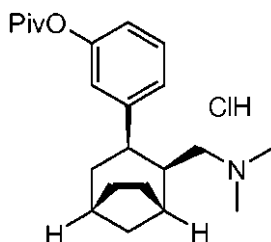
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 130.

Ej.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
131	Éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido benzoico		EM (m/z): 364 (M+1), RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19-8,22 (m, 2H), 7,63-7,64 (t, <i>J</i> = 7,6, 1H), 7,50-7,52 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H), 7,32-7,36 (t, <i>J</i> = 16,4, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,19-2,39 (m, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,80-1,90 (t, <i>J</i> = 37,2, 1H), 1,52-1,71 (m, 9H).

132	Éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico		EM (m/z): 362 (M+1) RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,96-6,98 (d, J = 10,0, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 8H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,56-1,81 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).
133	Éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenílico de ácido isobutírico		EM (m/z):348 (M+1). RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,82-6,85 (d, J = 9,6, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,44-1,69 (m, 8H), 1,19-1,20 (d, J = 7,2, 6H).
134	Éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluorofenílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico		EM (m/z): 362 (M+1). RMN de ¹ H (metanol-d ₄ , 400 MHz) δ 7,10 (t, J = 8,8, 2H), 6,90 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,50-1,82 (m, 9H), 1,45 (s, 9H).
135	Éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluorofenílico de ácido isobutírico		EM (m/z): 348 (M+1). RMN de ¹ H (metanol-d ₄ , 400 MHz) δ 7,13 (t, J = 8,4, 2H), 6,90 (m, 1H), 2,85(m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,50-1,88 (m, 10H), 1,31 (d, J = 6,4, 6H).

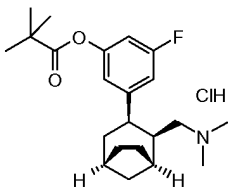
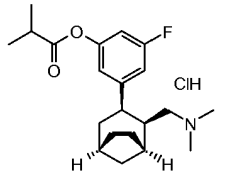
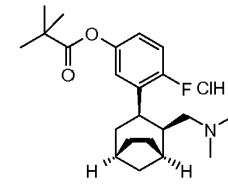
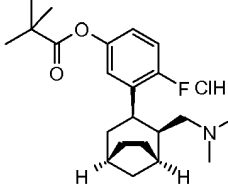
Ejemplo 136

Síntesis del clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico

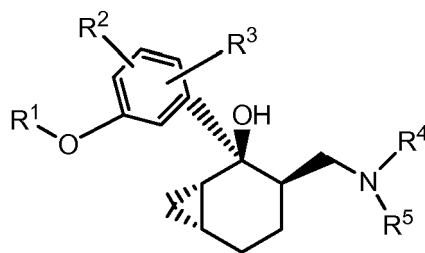


- 5 Añadir H₂O (9 mg, 0,5 mmol) y TMSCl (39 mg, 0,357 mmol) a una solución de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (102 mg, 0,297mmol) en 2-butanona (50 ml). Entonces, agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (112 mg, rendimiento: 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) 8 7,3 8-7,42 (t, J = 15,6, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 7,6, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,61-1,85 (m, 8H), 1,39 (s, 9H).
- 10

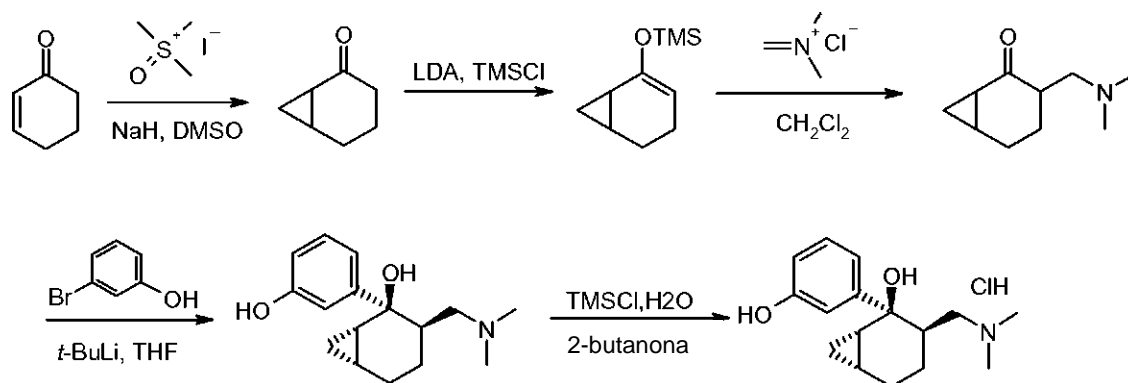
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 135.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
137	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,04-7,06 (d, $J = 9,6$, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 6H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,58-1,86 (m, 8H), 1,37 (s, 9H).
138	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluorofenílico de ácido isobutírico		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,03-7,06 (d, $J = 9,6$, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,37-2,38 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 1H), 1,56-1,85 (m, 8H), 1,31 (s, 6H).
139	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,22 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,12 (t, $J = 11,2$, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,45 (d, $J = 12,8$, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,25(s, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,52-1,81 (m, 7H), 1,47 (s, 9H).
140	Clorhidrato de éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido isobutírico		RMN de ^1H (400 MHz metanol-d4) δ 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,16 (t, $J = 10,8$, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,41(s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,53-1,92 (m, 9H), 1,29 (d, $J = 6,8$, 6H).

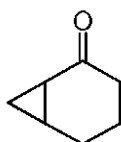
Para los compuestos de fórmula Id, a continuación, los esquemas H-J y preparaciones y/o ejemplos 147-164 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



Id

Esquema H**Preparación 141**

Síntesis de biciclo[4.1.0]heptan-2-ona



5

10

Añadir yoduro de trimetilsulfoxonio (126,3 g, 0,572 mol) a una suspensión de hidruro de sodio (22,9 g, un 60 % en dispersión en aceite, 0,572 mol) en DMSO seco (550 ml) a temperatura ambiente en 10 minutos. Agitar la mezcla durante 1 hora y, entonces, añadir gota a gota una solución de ciclohex-2-enona (51,2 g, 0,52 mol) en DMSO seco (100 ml) a la mezcla de reacción. Agitar la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 horas adicionales. Verter la mezcla de reacción en agua helada y extraer la mezcla acuosa con CH_2Cl_2 (300 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron a vacío. Purificar el residuo mediante destilación (55-60 °C, 0,67 kPa, (5 mmHg)) para dar biciclo[4.1.0]heptan-2-ona como un aceite incoloro (38,45 g, 66,6 %), EM (m/z): 109 (M-1).

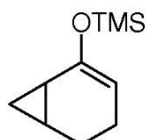
El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento de preparación 141.

Prep. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
142	5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona		EM (m/z): 137 (M-1)

15

Preparación 143

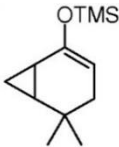
Síntesis de (biciclo[4.1.0]hept-2-en-2-iloxi)-trimetil-silano



20

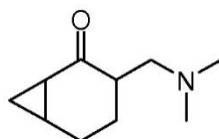
Añadir gota a gota biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (43,3 g, 0,393 mol) en THF seco (50 ml) a una solución de LDA (237 ml, 0,472 mol) en THF (500 ml). Agitar la mezcla de reacción durante 30 min y entonces añadir gota a gota TMSCl (64,2 g, 0,59 mol) a la mezcla de reacción. Agitar la solución resultante durante 1 hora adicional. Verter la mezcla en agua helada (92 ml) y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (100 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a vacío para dar (biciclo[4.1.0]hept-2-en-2-iloxi)-trimetil-silano en bruto (68,0 g, 95,0 %) como un aceite amarillento, EM (m/z): 181 (M-1).

El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento de preparación 143.

Prep. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
144	(5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-en-2-iloxi)-trimetil-silano		EM (m/z): 209 (M-1)

Preparación 145

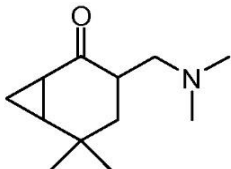
Síntesis de 3-dimetilaminometil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona



5

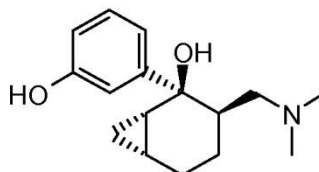
10

Añadir (biciclo[4.1.0]hept-2-en-2-iloxi)-trimetil-silano (72,9 g, 0,40 mol) a una suspensión enfriada de cloruro de N,N-dimetilmetileniminio (48,6 g, 0,52 mol) en CH₂Cl₂ (400 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción con HCl 2 N (200 ml). Después de la retirada de las capas orgánicas, lavar la capa acuosa con EtOAc (50 ml x 3) y entonces basificar con NaOH a pH=10. Extraer la mezcla resultante con EtOAc (100 ml x 4). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante destilación (80 ~ 85 °C, 0,67 kPa (5 mmHg)) para dar 3-dimetilaminometil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (16,0 g, 24,0 %) como un aceite incoloro, EM (m/z): 168 (M+1).

Prep. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
146	3-dimetilaminometil-5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona		EM (m/z): 196 (M+1)

Ejemplo 147

15 Síntesis de 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol

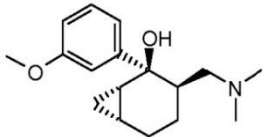
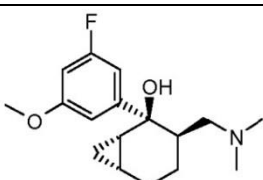
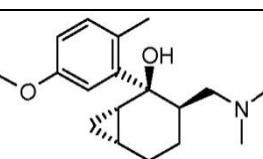
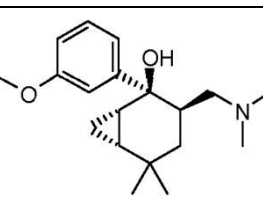
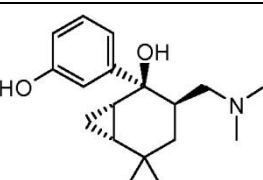


20

Añadir una solución de t-BuLi (5,8 ml, 8,68 mmol) por medio de una jeringa a una solución de 3-bromo-fenol (752 mg, 4,34 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir una solución de 3-dimetilaminometil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (300 mg, 2,17 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas adicionales. Desactivar la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl (30 ml). Extraer la mezcla acuosa resultante con EtOAc (60 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante HPLC preparativa para dar 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol como un sólido blanco (73 mg, rendimiento: 12,9 %). EM (m/z): 262 (M+1).

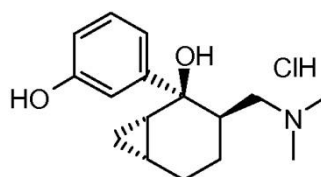
25

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 147.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
148	3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 276 (M+1)
149	3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 294 (M+1)
150	3-dimetilaminometil-2-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 290 (M+1)
151	3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 304 (M+1) RMN de ¹ H (metanol-d ₄ , 400 MHz) δ 7,31 (t, J = 8,0, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,82 (d, J ₁ = 6,4, J ₂ = 2,4, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,96 (s, 7H), 1,83 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,50 (m, 1H).
152	3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 290 (M+1) RMN de ¹ H (metanol-d ₄ , 400 MHz) δ 7,29 (t, J = 8,0, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (s, 7H), 1,83 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,50 (m, 1H).

Ejemplo 153

Síntesis del clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol

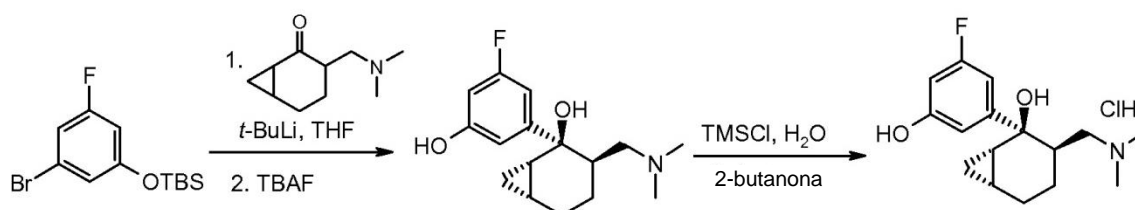


- 5 Añadir H₂O (10 mg, 0,560 mmol) y TMSCl (33 mg, 0,308 mmol) a una solución de 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol (73 mg, 0,280 mmol) en 2-butanona (10 ml). Entonces, agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol como un sólido blanco (83 mg, rendimiento: 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,21-7,25 (t, J=16,0, 1H), 7,17-7,18 (t, J = 4,4, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 6,76-6,79 (d, J = 10,0, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,68-2,69 (m, 7H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,62-1,64 (m, 1H), 1,47-1,49 (m, 1H), 1,11-1,16 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 1H), 0,73-0,84 (m, 1H), 0,50-0,53 (m, 1H).
- 10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 153.

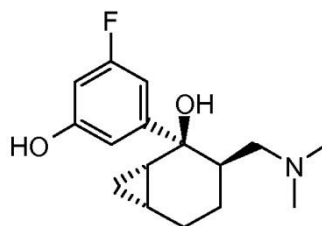
Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
154	Clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,23 (m, 1H), 7,17(m, 1H), 7,11(m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,72(s,3H), 2,95 (m, 1H), 2,60-2,71 (m,7H), 2,16 (m, 1H), 2,05(m, 1H), 1,80(m, 1H), 1,65(m, 1H), 1,48(m, 1H), 1,15(m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,50 (m, 1H).
155	Clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,08 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,00(m, 1H), 6,62 (m,1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,75 (m, 7H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,73(m, 1H), 1,62(m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,64 (m, 1H).
156	Clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		RMN de ^1H (400MHz, metanol-d ₄) δ 7,10-7,12(d, $J = 8,0,1$ H), 6,92 (s, 1H), 6,75-6,77 (d, $J = 8,0$, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,47 (s,1H), 2,15-2,16(m,1H), 1,63-1,80 (m, 3H), 1,41-1,44 (m, 1H), 1,25-1,29 (m, 1H), 0,70-0,71 (m, 1H), 0,25-0,26 (m, 1H).

Esquema I



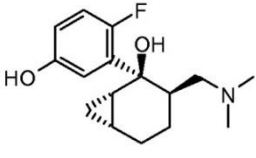
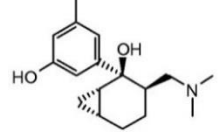
Ejemplo 157

- 5 Síntesis de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol



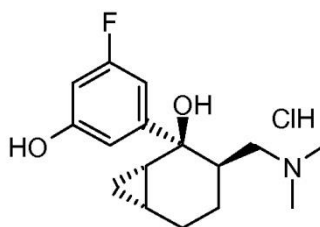
- Añadir una solución de *t*-BuLi (19,4 ml, 25,2 mmol) por medio de una jeringa a una solución de (3-bromo-5-fluorofenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (6,99 g, 22,9 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir gota a gota una solución de 3-dimetilaminometil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (2,55 g, 15,3 mmol) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución saturada de NH₄Cl (30 ml). Extraer la mezcla acuosa resultante con EtOAc (100 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Tratar el residuo con TBAF (6,00 g, 22,9 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Concentrar la mezcla y purificar el residuo mediante HPLC preparativa para dar 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol como un sólido blanco (592 mg, rendimiento: 13,9 %). EM (m/z): 280 (M+1).

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 157.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
158	3-dimetilaminometil-2-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 280 (M+1)
159	3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		EM (m/z): 276 (M+1)

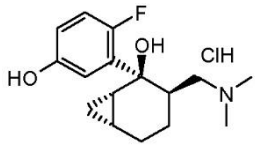
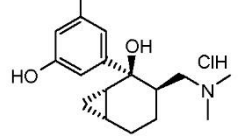
Ejemplo 160

Síntesis del clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol

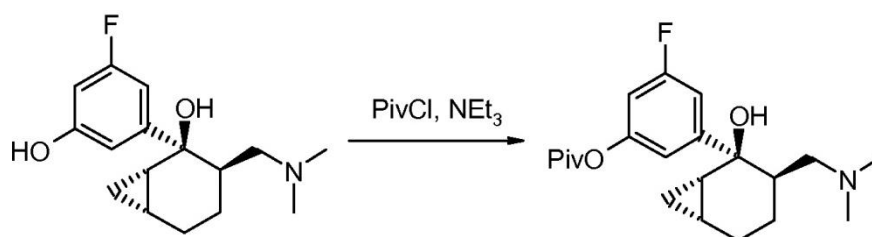


- 5 Añadir H₂O (18 mg, 1,0 mmol) y TMSCl (92 mg, 0,857 mmol) a una solución de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol (218 mg, 0,781 mmol) en 2-butanona (70 ml). Entonces, agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la retirada del disolvente mediante evaporación, lavar el residuo con EtOAc (3 ml x 2) para dar clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol como un sólido blanco (72 mg, rendimiento: 67,8 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 6,93 (s, 1H), 6,87-6,89 (d, J= 9,6, 1H), 6,42-6,58 (m, 1H), 3,32-3,33 (t, J = 3,2, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 2,77 (m, 6H), 2,22-2,23 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 1H), 1,08-1,10 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 1H), 0,56-0,60 (m, 1H).
- 10

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 160.

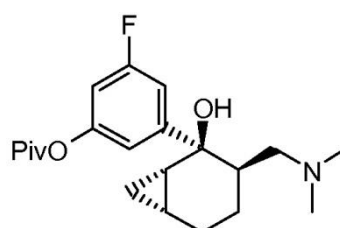
Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
161	Clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,27-7,30 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 7H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,19-1,21 (m, 1H), 1,02-1,14 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 1H), 0,59-0,63 (m, 1H).
162	Clorhidrato de 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol		RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6,95 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,78-2,82 (d, J ₁ = 13,2, J ₂ = 2,0, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,58 (m, 1H).

Esquema J



Ejemplo 163

5 Síntesis del éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico



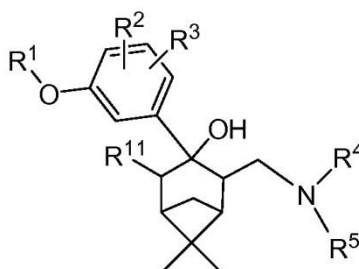
10 Agitar una mezcla de 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol (295 mg, 1,06 mmol), cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (153 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (321 mg, 3,18 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. Desactivar la mezcla con 10 ml de H₂O. Separar la capa acuosa y concentrar la capa orgánica a presión reducida. Purificar el residuo mediante TLC preparativa para dar éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico como un sólido blanco (228 mg, rendimiento: 59,2 %). EM (m/z): 364 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,25-7,28 (d, J₁ = 10,4, J₂ = 1,6, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76-6,78 (d, J₁ = 9,2, J₂ = 2,4, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 7H), 1,99-2,03 (d, J = 13,2, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,17 (m, 1H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,75-0,81 (m, 1H), 0,48-0,50 (m, 1H).

15

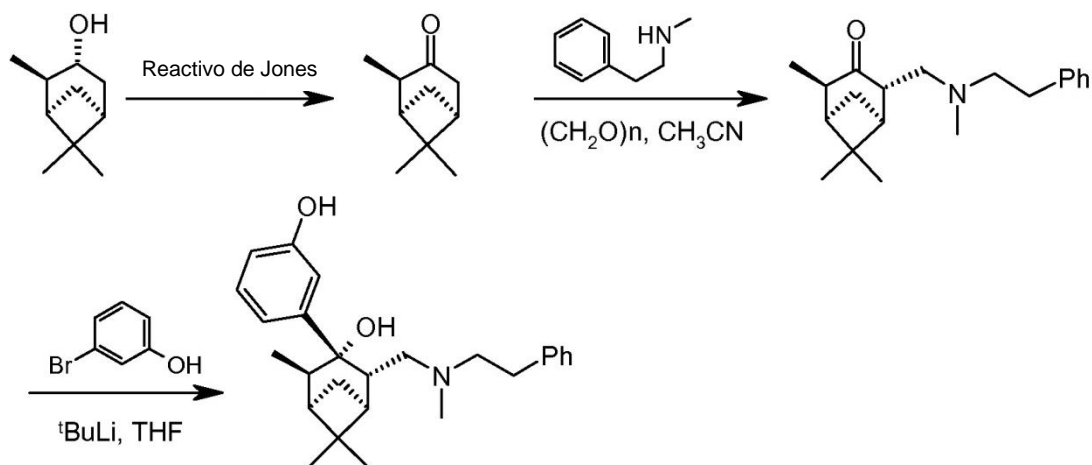
El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 163.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
164	Éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico		EM (m/z): 364 (M+1) RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,50-7,53 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,02 (s, 5H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,02-1,06 (m, 1H), 0,70-0,72 (m, 1H), 0,59-0,636 (m, 1H).

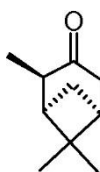
Para los compuestos de fórmula Ie, a continuación, el esquema K y preparaciones y/o ejemplos 165-176 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



Ie
34

Esquema K**Preparación 165**

(R,2R,5 S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona



5

Reactivo de Jones: añadir una mezcla de 9 ml de H_2SO_4 y 40 ml de H_2O a una solución de Cr_2O_3 (15,0 g, 0,15 mol) en N_2O (20 ml) a 0°C .

Añadir gota a gota el reactivo de Jones anterior a una solución de (1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ol (23,1 g, 0,15 mol) en acetona (100 ml) durante un periodo de 2 horas a 0°C . Agitar la mezcla resultante durante 1 hora adicional. Diluir la mezcla con 100 ml de agua y entonces extraer la mezcla acuosa con éter (50 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a vacío para dar (1R,2R,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona en bruto como un aceite amarillo pálido (21,3 g, rendimiento: 93,4 %), EM (m/z): 151 (M-1).

10

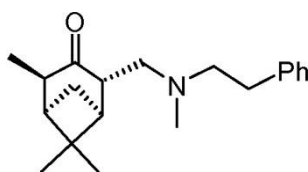
El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento de preparación 165.

Prep. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
166	(1S,2S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona		EM (m/z): 151 (M-1)

15

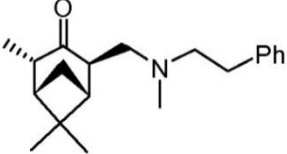
Preparación 167

(1R,2R,4S,5S)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ona



5 Agitar una mezcla de (1R,2R,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona (7,6 g, 50,0 mmol), (HCHO)_n (1,8 g, 60,0 mmol), N metil-2-feniletanamina (6,75 g, 50,0 mmol) y 5,0 ml de HCl conc. en MeCN (50 ml) a 70 °C durante 3 horas. Después de la retirada del disolvente a vacío, disolver el residuo en H₂O (30 ml) y lavar con EtOAc (20 ml x 2). Basificar la solución acuosa con K₂CO₃ a pH=9 y extraer la mezcla resultante con EtOAc (30 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto como un aceite marrón, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para dar (1R,2R,4S,5S)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ona como un aceite amarillo pálido (9,24 g, rendimiento: 61,8 %), EM (m/z): 300 (M+1).

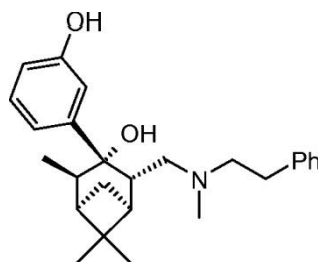
El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento de preparación 167.

Prep. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
168	(1S,2S,4R,5R)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ona		EM (m/z): 151 (M-1)

10

Ejemplo 169

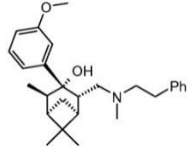
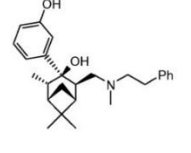
(1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol

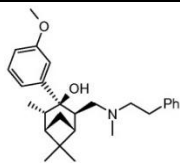


15 Añadir una solución de *t*-BuLi (20 ml, 26,0 mmol) por medio de una jeringa a una solución de 3-bromo-fenol (2,06 g, 12 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir una solución de (1R,2R,4S,5S)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ona (2,99 g, 10 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución saturada de NH₄Cl (30 ml). Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (60 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante HPLC preparativa para dar (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol como un aceite amarillo pálido (0,27 g, rendimiento: 6,9 %), EM (m/z): 394 (M+1).

20

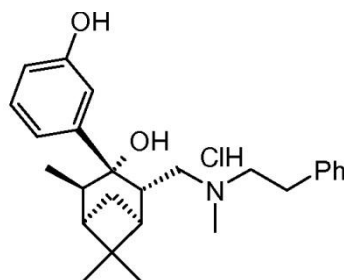
El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 169.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
170	(1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol		EM (m/z): 408 (M+1)
171	(1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol		EM (m/z): 394 (M+1)

172	(1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol		EM (m/z): 408 (M+1)
-----	---	--	---------------------

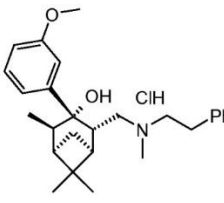
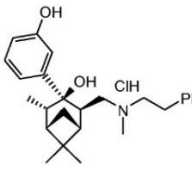
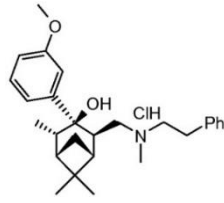
Ejemplo 173

Clorhidrato de (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol

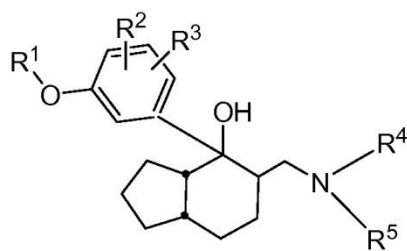


- 5 Añadir H₂O (4 mg, 0,25 mmol) y TMSCl (27 mg, 0,25 mmol) a una solución de (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol (100 mg, 0,25 mmol) en 2-butanona (5 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la retirada del disolvente mediante evaporación, lavar el residuo con EtOAc (1 ml x 2) y secar a vacío para dar clorhidrato de (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol (93 mg, rendimiento: 85,3 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,21-7,32 (m, 7H), 7,97-7,99 (d, J = 7,2, 1H), 6,71-6,78 (dd, J₁ = 8,0, J₂ = 22,0, 1H), 2,86-3,33 (m, 5H), 2,43-2,68 (m, 7H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,23-1,25 (d, J = 5,6, 3H), 1,04-1,05 (d, J = 4,4, 3H), 0,69-0,71 (d, J = 5,6, 3H). [α]_D²⁰ = -8,6 (c = 1,4 mg/ml, MeOH).

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 173.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
174	Clorhidrato de (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,02-7,26 (m, 7H), 6,74-6,86 (m, 2H), 3,64-3,66 (d, J = 10,4, 3H), 2,76-3,22 (m, 5H), 2,32-2,53 (m, 7H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,14-1,56 (d, J = 6,8, 3H), 0,95-0,97 (d, J = 6,4, 3H), 0,63 (s, 3H). [α] _D ²⁰ = -16,1 (c = 6,4 mg/ml, MeOH)
175	Clorhidrato de (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol		EM (m/z): 394 (M+1) [α] _D ²⁰ = 9,3 (c = 4,5 mg/ml, MeOH)
176	Clorhidrato de (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol		EM (m/z): 408 (M+1) [α] _D ²⁰ = 14,3 (c = 6,0 mg/ml, MeOH)

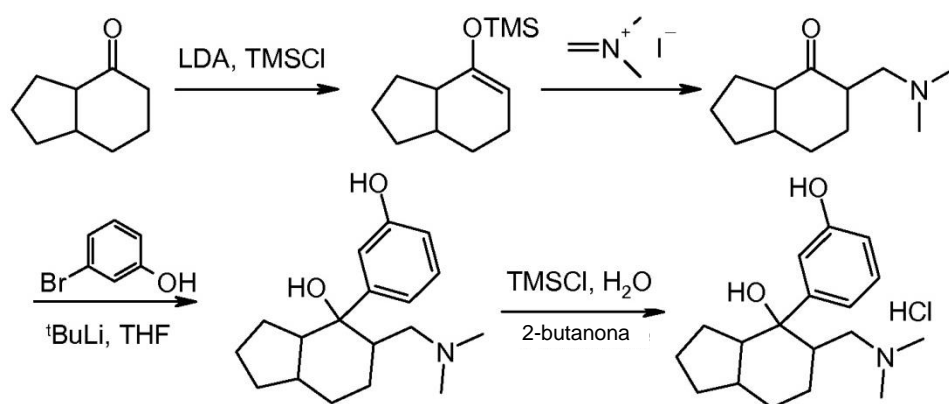
Para los compuestos de fórmula If, a continuación, el esquema L y preparaciones y/o ejemplos 177-180 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



If

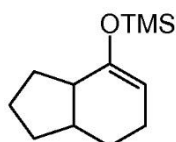
Esquema L

5



Preparación 177

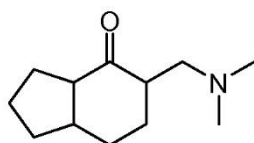
Síntesis de (2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-4-iloxi)trimetilsilano



- 10 Añadir gota a gota hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona (1,6 g, 11,6 mmol) en THF seco (5 ml) a una solución de LDA (23,2 ml, 23,2 mmol) en THF (30 ml). Agitar la mezcla de reacción durante 30 min y entonces añadir gota a gota TMSCl (3,5 g, 32,0 mmol) a la mezcla de reacción. Agitar la solución resultante durante 1 hora adicional. Verter la mezcla en agua helada (50 ml) y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (50 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentraron a vacío para dar (2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-4-iloxi)trimetilsilano (2,45 g, 100 %) como un aceite amarillento, EM (m/z): 209 (M-1).
- 15

Preparación 178

5-((dimetilamino)metil)hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona

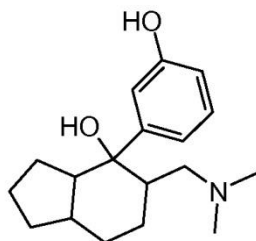


- 20 Añadir (2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-4-iloxi)trimetilsilano (2,45 g, 11,6 mmol) a una suspensión enfriada de yoduro de N,N-dimetilmetileniminio (2,78 g, 15,0 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción con HCl 2 N (20 ml). Después de la retirada de las capas orgánicas, lavar la capa acuosa con EtOAc (30 ml x 3) y entonces basificar con NaOH a pH=10. Extraer la mezcla resultante con EtOAc (50 ml x 4). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄,

se filtran y se concentran a vacío para dar 5-((dimetilamino)metil)hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona (623 mg, 27,5%) como un aceite, EM (m/z): 196 (M+1).

Ejemplo 179

5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxifenil)octahidro-1H-inden-4-ol



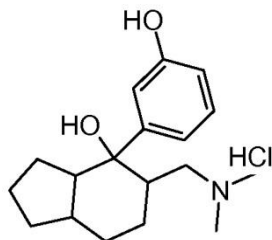
5

Añadir una solución de *t*-BuLi (2,1 ml, 3,07 mmol) por medio de una jeringa a una solución de 3-bromo-fenol (569 mg, 3,076 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, añadir una solución de 35-((dimetilamino)metil)hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona (300 mg, 1,54 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas adicionales. Desactivar la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl (30 ml). Extraer la mezcla acuosa resultante con EtOAc (50 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante HPLC preparativa para dar 5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxifenil)octahidro-1H-inden-4-ol (92 mg, rendimiento: 19,7 %). EM (m/z): 290 (M+1).

10

Ejemplo 180

15 Clorhidrato de 5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxifenil)octahidro-1H-inden-4-ol

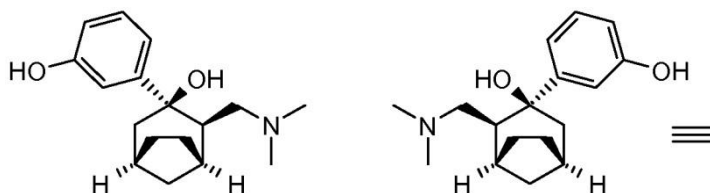


20

Añadir H₂O (10 mg, 0,54 mmol) y TMSCl (35 mg, 0,33 mmol) a una solución de 5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxifenil)octahidro-1H-inden-4-ol (78 mg, 0,27 mmol) en 2-butanona (10 ml). Entonces, agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Evaporar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxifenil)octahidro-1H-inden-4-ol como una mezcla de 4 diastereoisómeros (91 mg, rendimiento: 100 %).

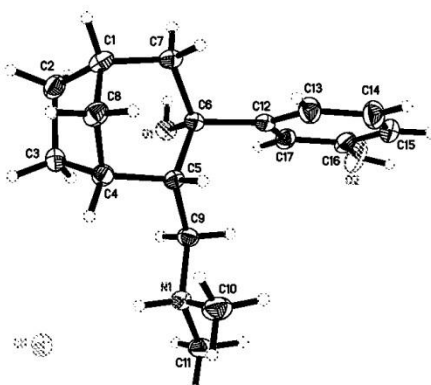
Ejemplo 181

(+)-(1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol y (-)-(1R,2S,3S,5S)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol



25

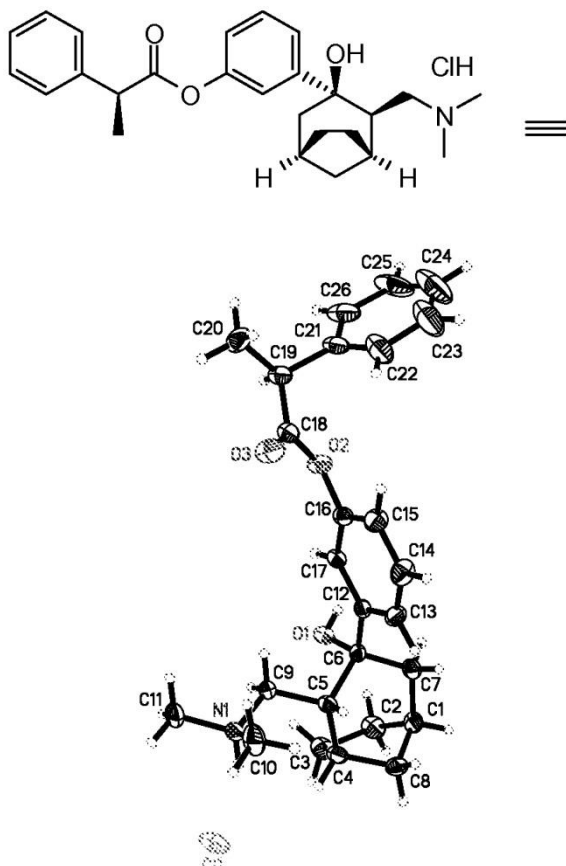
y



- 5 Separar 0,5 g de 2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol (1,82 mmol) mediante SFC para dar (+)-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol (8 mg, rendimiento: 3,2 %) y (-)-(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol (135 mg, rendimiento: 54,0 %; EM (m/z): 276 (M + 1)) como sólidos blancos. La configuración relativa de los dos enantioisómeros se confirma mediante RMN 2D y la configuración absoluta de los dos enantioisómeros se determina mediante análisis de rayos X. Los (+)-enantioisómeros muestran mejor actividad biológica que los (-)-enantioisómeros en bioensayo(s).

Ejemplo 182

- 10 Clorhidrato de 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo



- 15 Agitar una solución de ácido (S)-2-fenilpropanoico (300 mg, 2,0 mmol) en 5 ml de cloruro de oxalilo durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente a vacío, se obtiene cloruro de (S)-2-fenilpropanoilo como un aceite amarillo pálido. Disolver el aceite en 10 ml de CH₂Cl₂. Añadir (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxifenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol (400 mg, 1,45 mmol) y Et₃N (293 mg, 2,9 mmol) a la solución. Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. Después de la adición de 20 ml de agua, basificar la mezcla con K₂CO₃ a pH=10 y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (20 ml x 3). Se lavan las capas

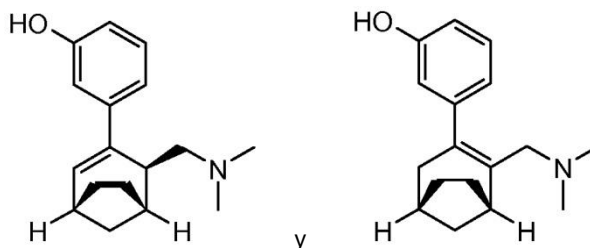
orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para dar 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo (500 mg, 84,7 %; EM (m/z): 408 (M + 1)) como un aceite amarillo. Agitar 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo (250 mg, 0,61 mmol) con H₂O (11 mg, 0,61 mmol) y TMSCI (66 mg, 0,61 mmol) en 2-butanona (5 ml) durante 3 horas. Recoger el precipitado mediante filtración para dar clorhidrato de 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo (215 mg, rendimiento: 79,3 %) como un sólido blanco. Se confirmó la configuración absoluta de su forma de sal de clorhidrato mediante análisis de rayos X. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (a, 1H), 7,31-7,41 (m, 7H), 7,14 (s, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 4H), 2,12-2,26 (m, 6H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 6H).

El siguiente compuesto se puede preparar esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 182.

Ej. n.º	Denominación química	Estructura	Datos físicos
183	Clorhidrato de 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1R,2S,3S,5S)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxibiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,78 (a, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 2,48-2,65 (m, 4H), 2,17-2,32 (m, 6H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,49-1,66 (m, 6H).

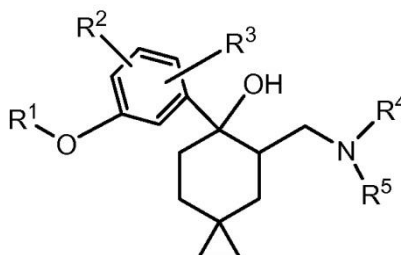
Ejemplo 184

15 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol y 3-((1S,5R)-2-((dimetilamino)metil)biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)fenol



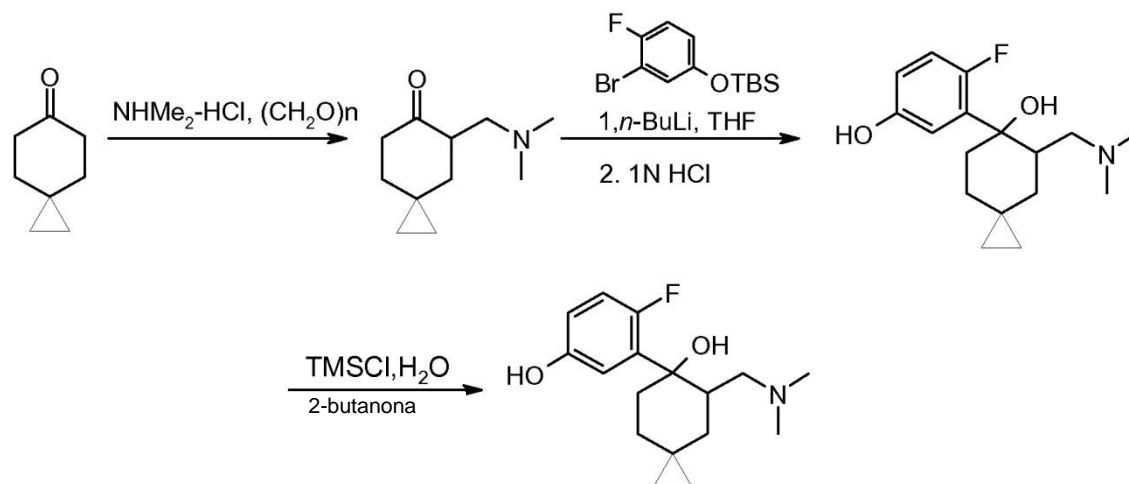
20 Añadir TsOH (5,0 g, 29,1 mmol) a una solución de 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (4,8 g, 17,5 mmol) en tolueno (150 ml). Calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas y, entonces, desactivar la reacción mediante adición de K₂CO₃ acuoso saturado (20 ml). Extraer la capa acuosa con EtOAc (60 ml x 3). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a vacío. Purificar el residuo mediante HPLC preparativa para producir 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol (2,27 g, 50,2 %; EM (m/z): 258 (M+1)) y 3-(2-((dimetilamino)metil)biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)fenol (517 mg, 11,5 %; EM (m/z): 258 (M+1)) como un sólido blanco. Dos isómeros muestran actividad biológica comparable en bioensayos.

25 Para los compuestos de fórmula Ig, a continuación, el esquema M y preparaciones y/o ejemplos 185-187 ilustran procedimientos de preparación de los mismos.



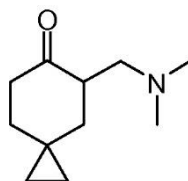
Ig

Esquema M



Preparación 185

5-dimetilaminometil-espiro[2.5]octan-6-ona



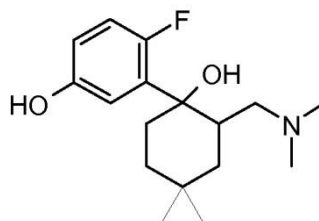
5

Agitar una mezcla de espiro[2.5]octan-6-ona (252 mg, 2,03 mmol), (HCHO)_n (61 mg, 2,03 mmol), clorhidrato de dimetilamina (166 mg, 2,03 mmol) y 0,3 ml de HCl conc. en MeCN (30 ml) a 60 °C durante 6 horas. Desactivar la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml). Basificar la solución acuosa con K₂CO₃ a pH=9. Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (15 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH = 30:1) para dar 5-dimetilaminometil-espiro[2.5]octan-6-ona como un aceite marrón (142 mg, rendimiento: 38,4 %). EM (m/z): 182 (M+1).

10

Ejemplo 186

5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol



15

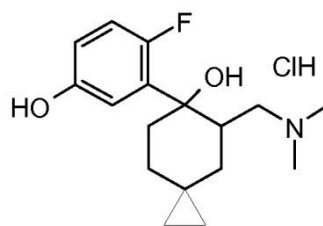
Enfriar una solución de (3-bromo-4-fluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (472 mg, 1,547 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C en N₂. Entonces, añadir gota a gota una solución de *n*-BuLi (0,63 ml, 1,547 mmol) en hexano por medio de una jeringa a la solución de reacción. Después de agitarse a -78 °C durante 2 horas, añadir gota a gota una solución de 5-dimetilaminometil-espiro[2.5]octan-6-ona (70 mg, 0,387 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción y agitar la mezcla a -78 °C durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con 20 ml de HCl diluido (2 N) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Basificar la mezcla resultante con K₂CO₃ a pH=9 y extraer con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂ con respecto a (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) para dar 5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol como un sólido blanco (41 mg, rendimiento: 36,3 %). EM (m/z): 294 (M+1).

20

25

Ejemplo 187

Clorhidrato de 5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol



Añadir H₂O (9 mg, 0,500 mmol) y TMSCl (18 mg, 0,167 mmol) a una solución de 5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol (41 mg, 0,139 mmol) en 2-butanona (30 ml). Agitar la mezcla a 0 °C durante 2 horas. Concentrar la mezcla a vacío para dar clorhidrato de 5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol como un sólido blanco (46 mg, rendimiento: 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,13-7,15 (d, J₁ = 6,8, J₂ = 3,2, 1H), 6,93-6,98 (d, J₁ = 12,0, J₂ = 8,8, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 8H), 2,44-2,45 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 1H), 0,96-0,98 (m, 1H), 0,79-0,82 (m, 1H), 0,45 (m, 1H).

Se conocen bien los agonistas de los opioides mu, tales como morfina, para controlar el dolor (Tschente *et al.*, Tapentadol Hydrochloride - Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, Noradrenaline reuptake inhibitor. E. Drugs Fut 2006, 31(12): 1053). Sin embargo, los agonistas de los opioides mu también pueden provocar varios efectos secundarios no deseados, tales como náuseas, vómitos, estreñimiento, obnubilación mental y depresión respiratoria. Además, el uso de opioides durante un periodo prolongado de tiempo (según sea necesario en el dolor crónico) puede dar como resultado dependencia física y adicción.

Tramadol, un agonista de los opioides mu, no se ha asociado con efectos secundarios clínicamente significativos, tales como depresión respiratoria, estreñimiento o sedación (*Id.*). Además, el uso prolongado de tramadol no da lugar a tolerancia, dependencia y adicción (*Id.*). Se cree que tramadol ejerce su alivio del dolor crónico a través de una combinación de tres mecanismos de acción; agonismo de los opioides mu e inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina (Raffa *et al.*, Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992 Jan; 260(1):275-85). Debido que tramadol mitiga el dolor a través una combinación de mecanismos de acción, puede mitigar el dolor incluso a pesar de que sea un agonista del receptor opioideo mu mucho menos potente en comparación con la morfina. Se cree que el motivo del mejor perfil de efectos secundarios de tramadol en comparación con la morfina es el resultado de la afinidad más baja de tramadol por el receptor opioideo mu. Se desea una molécula que, como tramadol, controle el dolor crónico mediante múltiples mecanismos de acción, y un compuesto que poseyera un perfil de efectos secundarios favorable, particularmente en comparación con la morfina, y también se buscaba que fuera de acción más prolongada. Preferentemente, se busca una molécula que se necesitara administrar como máximo 1 vez por día para el alivio del dolor prolongado.

Las moléculas que son agonistas de los opioides mu y también inhibidores de la recaptación de norepinefrina y/o serotonina se seleccionan preferentemente para su evaluación en el modelo de retirada de la cola de rata. A fin de seleccionarse para el modelo de retirada de la cola de rata, el compuesto necesita demostrar una CE50 de menos de 50 micromolar en un ensayo funcional para la activación del receptor opioideo mu. Además, la especie activa necesita demostrar una CI50 de menos de 500 micromolar en un ensayo funcional para la inhibición de la recaptación de norepinefrina y/o serotonina. Se usa la actividad de los fenoles correspondientes para seleccionar los profármacos de éter y éster para su evaluación en el modelo de retirada de la cola de rata.

Se usa el ensayo de retirada de la cola basándose en los procedimientos de D'Amour & Smith (J. Pharmacol. Exp. Therap., 72: 74-79, 1941) para medir la pérdida de la sensación de dolor en la cola de rata, permitiendo que el experimentador cribe fármacos para determinar su efecto analgésico. Desde entonces, se ha usado el procedimiento en una serie de publicaciones. Por ejemplo, se usó para evaluar el efecto analgésico de los derivados O-alquilo de tramadol por Liming Shao y Michael Hewitt, etc. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18:1674-1680, 2008).

Se usa una unidad para la retirada de la cola para medir la latencia de la de retirada de la cola en respuesta al calor. La unidad consiste en una fuente de infrarrojos (IR) (bombilla de 50 W) con intensidad ajustable que se enfoca a través de una ventana encastrada en el panel superior de la unidad y sobre la cola de rata. Una vez que la fuente de IR se enfoca sobre la cola de rata y se enciende, se inicia un temporizador. Cuando se alcanza el umbral térmico para el dolor y la rata retira la cola, la fuente de IR se apaga automáticamente y el temporizador se detiene, mostrando el tiempo de latencia.

En el día del experimento, los animales se someten a prueba para determinar la latencia en el punto de referencia. A cada rata se da una prueba para determinar la latencia con respecto a la retirada de la cola con un valor de corte de 10 segundos. Se registran los puntos de referencia y se usan los animales con una latencia en el punto de referencia de 2-5 segundos en el experimento. Los animales se dividen en varios grupos de acuerdo con la latencia en el punto de referencia. Se miden las latencias de la retirada de la cola en diferentes puntos temporales durante hasta 180 minutos después de la administración del vehículo o artículos de prueba. Si el grupo de tratamiento continúa mostrando un control del dolor después de 180 minutos, se toman mediciones adicionales cada 60 minutos hasta que ya no se observe control del dolor.

La fuente de IR se establece en 40 unidades (determinadas para desencadenar una respuesta de retirada de la cola en los 2-5 segundos deseados en los animales sin tratamiento previo). Se establece un tiempo de corte de 10 segundos para evitar un daño tisular, en el caso de que el animal no retire la cola.

- 5 Se administran los artículos de prueba o vehículo mediante inyección intravenosa (IV) a través de la vena de la cola o mediante sonda oral en el tiempo 0. Los animales se sujetan con delicadeza y se mantienen sobre la parte superior de una unidad para la retirada de la cola. Entonces la cola se limpia cuidadosamente con una gasa de algodón y se dispone sobre la fuente de IR, de modo que el haz se enfoque a aproximadamente a medio camino de la longitud de la cola. Después de que la rata esté en posición, se enciende la fuente de IR. Al alcanzar el umbral térmico para el dolor, la rata retiró la cola y la fuente de IR se apaga automáticamente. Entonces, se registra el tiempo de latencia (en segundos).

10 Los datos se registran y se representan como el % del EMP (efecto máximo posible). % del EMP se calcula usando la siguiente fórmula:

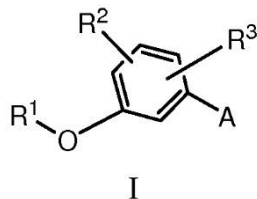
% del EMP = $[(\text{latencia de prueba} - \text{latencia en el punto de referencia}) / (\text{latencia con valor de corte (10 s)} - \text{latencia en el punto de referencia})] * 100$

- 15 Se administraron los compuestos mediante vía IV en 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina al 20 % (HP- β -CD al 20 %). Los niveles de dosis del artículo de prueba fueron 2,5, 5 o 20 mg/kg. Los ejemplos 2, 3, 13, 40, 77, 78, 114 y tramadol proporcionaron al menos un 50 % del EMP a 20 mg/kg. Los compuestos 5, 8, 17, 105, 107, 148, 158 y 159 proporcionaron al menos un 50 % del EMP a 5 mg/kg. Los compuestos 82, 84 y 116 proporcionaron al menos un 50 % del EMP a 2,5 mg/kg.
- 20 Se administraron los compuestos mediante sonda oral en metilcelulosa al 0,5 % en 20 o 30 mg/kg. Los ejemplos 2, 3, 13, 115 y tramadol proporcionaron al menos un 50 % del EMP a 30 mg/kg. Los compuestos 5, 39, 65, 106 y 115 proporcionaron al menos un 50 % del EMP a 20 mg/kg.

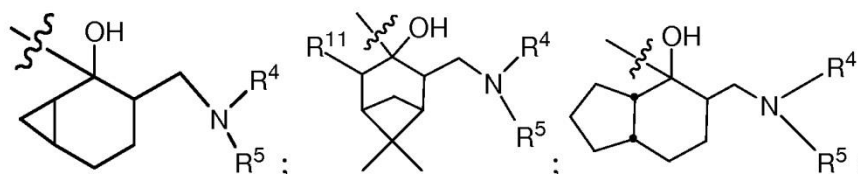
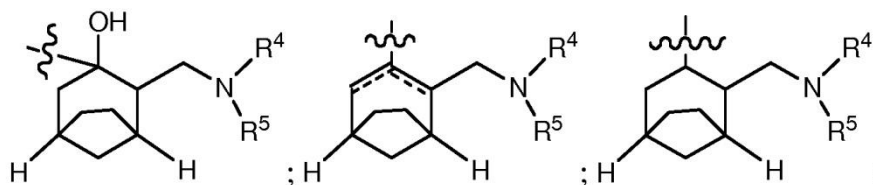
Los datos anteriores respaldan la afirmación de que los compuestos son útiles en el control del dolor.

REIVINDICACIONES

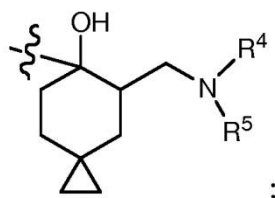
1. Un compuesto o sal del mismo, de fórmula I:



5 en la que A se selecciona de:



o



10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , alcohol C_1-C_5 , -(alquil C_1-C_5)fenilo o fenilo, o un grupo de fórmula $-C(O)-R^{12}$, en la que R^{12} puede ser alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , alcohol C_1-C_5 , -(alquil C_1-C_5)fenilo o fenilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , halógeno, haloalquilo C_1-C_5 o haloalcoxi C_1-C_5 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , halógeno, haloalquilo C_1-C_5 o haloalcoxi C_1-C_5 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o -(alquil C_1-C_5)fenilo;

15 R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o -(alquil C_1-C_5)fenilo;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_5 .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es:

2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

20 2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol; 2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol; 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

- 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 5 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-biciclo[3,2,1]octan-3-ol;
 10 2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-trifluorometil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 15 3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 3-(3-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 3-(3,4-difluoro-5-hidroxi-fenil)-2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 20 2-dimetilaminometil-3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido benzoico;
 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido benzoico;
 25 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 éster 3-(2-dimetilaminometil-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido benzoico;
 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol;
 [3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina;
 [3-(5-metoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetilamina;
 30 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-trifluorometoxi-fenol;
 [3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina;
 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenol;
 [3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina;
 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenol;
 35 [3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina;
 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-metil-fenol;
 3-cloro-5-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol;

- [3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-il-metil]-dimetil-amina;
- 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-metil-fenol;
- 4-cloro-3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol;
- éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 5 éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenílico de ácido benzoico;
- éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido isobutírico;
- éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- éster 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido isobutírico;
- 10 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol;
- [3-(3-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina;
- 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenol;
- [3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina;
- 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenol;
- 15 [3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina;
- 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-metil-fenol;
- [3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil]-dimetil-amina;
- éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico
- éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenílico de ácido benzoico
- 20 éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-fluoro-fenílico de ácido isobutírico;
- éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; éster 3-(2-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-fenílico de ácido isobutírico;
- 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 25 3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 3-dimetilaminometil-2-(5-metoxi-2-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 3-dimetilaminometil-2-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- 30 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol;
- éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol;
- (1R,2R,3S,4S,5S)-3-(3-metoxi-fenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol;
- (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol;
- (1S,2S,3R,4R,5R)-3-(3-metoxi-fenil)-2,6,6-trimetil-4-((metil(fenetil)amino)metil)biciclo[3.1.1]heptan-3-ol;
- 5-((dimetilamino)metil)-4-(3-hidroxi-fenil)octahidro-1H-inden-4-ol, (+)-(1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxi-fenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol;
- 35 (-)-(1R,2S,3S,5S)-2-((dimetilamino)metil)-3-(3-hidroxi-fenil)biciclo[3.2.1]octan-3-ol; clorhidrato de 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1S,2R,3R,5R)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxi-biciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo;
- 40

- clorhidrato de 2-fenilpropanoato de (S)-3-((1R,2S,3S,5S)-2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenilo;
 3-(4-dimetilaminometil-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-fenol; 3-((1S,5R)-2-((dimetilamino)metil)biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)fenol y sales de los mismos.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es 5-dimetilaminometil-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-espiro[2.5]octan-6-ol o una sal del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es 2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol o una sal del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es 2-dimetilaminometil-3-(3-hidroxi-5-metil-fenil)-biciclo[3.2.1]octan-3-ol o una sal del mismo.
- 10 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es 3-dimetilaminometil-2-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol o una sal del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es 3-dimetilaminometil-2-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol o una sal del mismo.
- 15 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-5-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico o una sal del mismo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que es éster 3-(3-dimetilaminometil-2-hidroxi-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-4-fluoro-fenílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico o una sal del mismo.
10. Un compuesto que es:
 3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol; o
 3-dimetilaminometil-2-(3-hidroxi-fenil)-5,5-dimetil-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol.
- 20 11. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 11, en la que comprende adicionalmente al menos un ingrediente activo adicional.
- 25 13. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.
14. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el control del dolor en un mamífero.
15. Un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el mamífero es un animal de compañía.