

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 050**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/439	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/06	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)		
A61P 25/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/JP2015/065471**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15182724**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15799692 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3150598**

54 Título: **Derivados de tropano sustituidos**

30 Prioridad:

28.05.2014 JP 2014109847

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

31.05.2019

73 Titular/es:

**TOA EIYO LTD. (100.0%)
10-6 Hatchobori 3-chome
CHUO-KU, JP**

72 Inventor/es:

**MASAKI, HIDEKAZU;
IWASAKI, YOICHI;
KAGEYAMA, MASAYUKI y
UCHINO, YUJIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 715 050 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 tropano sustituidos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado de tropano sustituido que tiene actividad antagónica contra los canales de calcio de tipo T, y un agente farmacéutico que lo contiene.

10 Antecedentes de la invención

El calcio intracelular es un factor importante que induce diversas respuestas fisiológicas tales como la excitación neuronal, la contracción muscular, la secreción de hormonas, la fertilización, la respuesta inmunitaria, la motilidad celular y la muerte celular. La concentración de calcio intracelular se regula mediante canales iónicos o bombas, tales como canales de calcio dependientes de voltaje y canales de calcio operados por receptores. El canal de calcio dependiente de voltaje es un canal de calcio que se abre y se cierra dependiendo del cambio en la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de una célula, y existe en las membranas celulares de las células musculares o nerviosas. Los canales de calcio dependientes de voltaje se clasifican actualmente en canales de calcio tipo L, tipo T, tipo N, tipo P/Q y tipo R, basándose en las características electrofisiológicas y las características farmacológicas. A diferencia de los canales de calcio de tipo L, tipo N, tipo P/Q y tipo R que se clasifican como canales de calcio de potencial medio y potencial alto en vista del umbral de activación del potencial de membrana, los canales de calcio tipo T se activan a un potencial cercano al potencial de membrana en reposo. Por lo tanto, se considera que los canales de calcio de tipo T funcionan como un desencadenante de una afluencia de calcio a la célula, y que participan en la actividad de marcapasos, la producción de picos de calcio de bajo umbral y el disparo en ráfaga.

Los canales de calcio tipo T incluyen tres subtipos, es decir, Cav3.1 ($\alpha 1G$), Cav3.2 ($\alpha 1H$) y Cav3.3 ($\alpha 1I$), y se ha informado sobre la expresión de los canales en, por ejemplo, el cerebro, los tejidos nerviosos, el corazón, los riñones, el hígado, el páncreas, los músculos lisos y los testículos. Se ha sugerido que los canales de calcio de tipo T son responsables de funciones fisiológicas, tales como la función de marcapasos del corazón, el tono renovascular, la secreción de hormonas, la activación de los nervios y la transmisión del dolor, y la activación de los canales de calcio de tipo T se relaciona con la aparición y el progreso de diversas afecciones patológicas tales como hipertensión, taquiarritmia, incluida fibrilación auricular, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, dolor, epilepsia, trastornos del sueño, obesidad y cáncer. Por lo tanto, se cree que el antagonista de los canales de calcio tipo T es un fármaco eficaz para el tratamiento o la prevención de estas enfermedades (Documentos No Relacionados con Patentes 1 a 16).

Los ejemplos conocidos de los antagonistas de los canales de calcio de tipo T incluyen efonidipina y mibefradilo, así como los derivados de 3,4-dihidroquinazolina descritos en el Documento de Patente 1, los derivados de quinazolina descritos en el Documento de Patente 2, los derivados de piridilamida descritos en el Documento de Patente 3, los derivados de indol descritos en Documento de patente 4, los derivados de tiazol descritos en los Documentos de Patente 5 y 6, los derivados de aioxazol descritos en el Documento de Patente 7, y los derivados de imidazopiridina descritos en el Documento de Patente 8.

Además, con respecto a los antagonistas de los canales de calcio de tipo T que tienen un anillo no aromático que contiene nitrógeno como un núcleo madre común, el Documento de Patente 9 describe derivados de N-piperidinilacetamida, los Documentos de Patente 10 y 11 describen derivados de 3-fluoropiperidina, el Documento de Patente 12 describe derivados de imidazoilmetilpiperidina, el Documento de Patente 13 describe derivados de piperazina y el Documento de Patente 14 describe derivados de oxopiperazina como antagonistas de los canales de calcio de tipo T.

Lista de referencias**Documentos de patente**

Documento de Patente 1: JP 2005-239708 A
 Documento de Patente 2: JP 2008-533020 A
 Documento de Patente 3: JP 2009-534320 A
 Documento de Patente 4: WO 2008/133867 A
 Documento de Patente 5: JP 2009-521461 A
 Documento de Patente 6: JP 2009-521471 A
 Documento de Patente 7: WO 2007/118323 A
 Documento de Patente 8: WO 2012/105594 A
 Documento de Patente 9: WO 2009/146539 A
 Documento de Patente 10: JP 2008-546800 A

Documento de Patente 11: JP 2009-500340 A
 Documento de Patente 12: WO 2013-148640 A
 Documento de Patente 13: WO 2009-132454 A
 Documento de Patente 14: WO 2011-026240 A

5

Documentos No Relacionados con Patentes

- Documento No Relacionado con Patentes 1: Physiological Reviews, vol. 83, Núm. 1, pág. 117-161 (2003)
 Documento No Relacionado con Patentes 2: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 115-120 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 3: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 121-134 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 4: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 165-174 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 5: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 175-190 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 6: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 191-196 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 7: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 197-203 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 8: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 205-220 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 9: Cell Calcium, vol. 40, Núm. 2, pág. 241-252 (2006)
 Documento No Relacionado con Patentes 10: Circulation, vol. 100, Núm. 21, pág. 2191-2197 (1999)
 Documento No Relacionado con Patentes 11: Hypertension, vol. 34, pág. 673-678 (1999)
 Documento No Relacionado con Patentes 12: Cardiovascular Research, vol. 49, pág. 762-770 (2001)
 Documento No Relacionado con Patentes 13: Cardiovascular Research, vol. 67, pág. 216-224 (2005)
 Documento No Relacionado con Patentes 14: Drugs, vol. 69, Núm. 1, pág. 21-30 (2009)
 Documento No Relacionado con Patentes 15: Cancer Letters, vol. 267, Núm. 1, pág. 116-124 (2008)
 Documento No Relacionado con Patentes 16: European Journal of Pharmacology, pág. 79-85 (2005)

25 **Compendio de la invención**

Problemas a resolver por la invención.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que sean útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para diversas enfermedades en las que están implicados canales de calcio de tipo T, tales como hipertensión, arritmia, dolor y cáncer, que muestren actividad antagonista contra los canales de calcio de tipo T, que sean altamente estables en el organismo, y cuyo riesgo de genotoxicidad, por ejemplo, es bajo.

35 **Medios para resolver los problemas.**

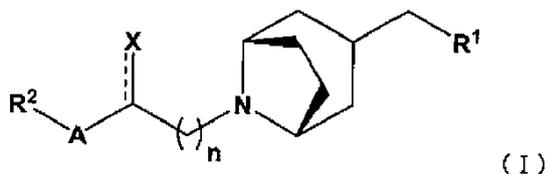
Los autores de la presente invención han analizado compuestos que muestran actividad antagonista contra los canales de calcio de tipo T, y los autores de la presente invención han encontrado que ciertos compuestos de antagonistas de los canales de calcio de tipo T que tienen estructuras de piperidina exhiben un riesgo genotóxico tal como la mutagenicidad, lo que puede causar un problema de seguridad. Por lo tanto, los autores de la presente invención sintetizaron y examinaron una variedad de compuestos para buscar compuestos que muestran una actividad antagonista superior contra los canales de calcio de tipo T y una seguridad superior, y encontraron que ciertos derivados de tropano sustituido muestran una actividad antagonista excelente contra los canales de calcio de tipo T y son altamente seguros con bajo riesgo de genotoxicidad. Así, los autores de la presente invención completaron la presente invención.

45

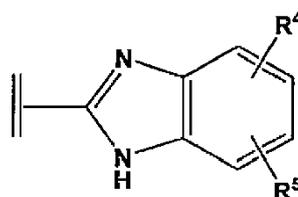
La presente invención proporciona los siguientes apartados [1] a [6].

50

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



en donde R¹ representa -NH(C=O)-V-R³, -(C=O)NH-V-R³, o la siguiente fórmula:



en donde V representa un enlace simple, metileno o $-C(CH_3)_2O-$;

R³ representa un grupo alquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado cíclico entrecruzado, un grupo hidrocarbonado policíclico fusionado, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, o R⁴ y R⁵ pueden unirse entre sí y formar un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R² representa un grupo acilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metileno;

A representa $-NR^6-$, $-NHCONH-$, $-O-CH_2-$, o $-S-CH_2-$;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, o R⁶ y R² pueden unirse entre sí y formar un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

n representa el número de cadenas de metileno y representa un número entero de 0, 1 o 2; y un doblete que contiene una línea de puntos representa un enlace sencillo o un enlace doble;

siempre que cuando A es $-O-CH_2-$ o $-S-CH_2-$, R² representa un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

[2] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el apartado [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[3] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el apartado [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[4] El uso del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el apartado [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades en las que está implicado un canal de calcio de tipo T.

[5] El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el apartado [1], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para prevenir o tratar enfermedades en las que está implicado un canal de calcio de tipo T.

[6] Un método para prevenir o tratar una enfermedad en la que está implicado un canal de calcio de tipo T, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el apartado [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Efectos de la invención.

El compuesto de la presente invención muestra una excelente actividad antagonica contra los canales de calcio tipo T, es estable en el organismo, es altamente seguro en vista del riesgo de, por ejemplo, genotoxicidad, y es útil como agente profiláctico y terapéutico para diversas enfermedades en las que está implicado el canal de calcio tipo T. Los ejemplos de enfermedades que se pueden prevenir o tratar con la actividad antagonica contra los canales de calcio tipo T incluyen hipertensión, fibrilación auricular, arritmia, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, dolor, epilepsia, trastorno del sueño, obesidad y cáncer.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria descriptiva, los "átomos de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Los ejemplos preferidos de los "átomos de halógeno" incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

En la presente memoria descriptiva, el término "C_{a1}-C_{a2}" significa que el número de átomos de carbono incluidos en el sustituyente relevante es a1 a a2.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilo C_{a1}-C_{a2}" representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de a1 a a2 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y un grupo alquilo cíclico C3-C6, y los ejemplos más específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-

butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Respecto a la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" del grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, que está representado por R^4 , R^5 o R^6 , es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo; incluso más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo; y en particular preferiblemente un grupo metilo. El "grupo alquilo C₁-C₆" del grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, que está representado por R^2 , es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un grupo alquilo cíclico C3-C6; más preferiblemente un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclopropilmetilo; e incluso más preferiblemente un grupo terc-butilo. El "grupo alquilo C3-C6" del grupo alquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, que está representado por R^3 , es preferiblemente un grupo alquilo C3-C6 lineal o ramificado, o un grupo alquilo cíclico C3-C6; más preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo; e incluso más preferiblemente un grupo 2,2-dimetilpropilo o un grupo ciclohexilo.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alqueno C2-C6" representa un grupo alqueno lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno C2-C6 incluyen un grupo vinilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-propeno, un grupo isopropeno, un grupo 2-metil-1-propeno, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 1-hexeno, un grupo 2-hexeno, un grupo 1-ciclohexeno, un grupo 2-ciclohexeno y un grupo 3-ciclohexeno.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alcoxi C1-C6" representa un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente está unido a través de un átomo de oxígeno y un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado y un grupo alcoxi cíclico C3-C6 están incluidos en el grupo alcoxi relevante. Los ejemplos del grupo alcoxi C1-C6 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo n-pentoxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentoxi y un grupo ciclohexiloxi. Respecto a la fórmula general (I), el "grupo alcoxi C1-C6" del grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, que está representado por R^4 o R^5 , es preferiblemente un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, o un grupo alcoxi cíclico C3-C6; más preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi o un grupo isopropoxi; e incluso más preferiblemente un grupo metoxi.

En la presente memoria descriptiva, el término "grupo arilo" representa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo. Con respecto a la fórmula general (I), el "grupo arilo" del grupo arilo opcionalmente sustituido, que está representado por R^2 o R^3 , es preferiblemente un grupo fenilo.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo hidrocarbonado policíclico entecruzado" representa un grupo hidrocarbonado policíclico entecruzado que tiene de 7 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado policíclico entecruzado incluyen grupos hidrocarbonados saturados policíclicos entecruzados, tales como un grupo biciclo[2,2,1]heptano, un grupo biciclo[3,2,1]octano, un grupo biciclo[3,3,1]nonano, un grupo noradamantano, y un grupo adamantano. Con respecto a la fórmula general (I), el "grupo hidrocarbonado policíclico entecruzado" del grupo hidrocarbonado policíclico entecruzado representado por R^3 es preferiblemente un grupo noradamantano o un grupo adamantano.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo hidrocarbonado policíclico fusionado" representa un grupo hidrocarbonado policíclico fusionado que tiene 8 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado policíclico fusionado incluyen un grupo indano, un grupo tetrahidronaftaleno, un grupo octahidroindano y un grupo decahidronaftaleno. En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarbonado policíclico fusionado" del grupo hidrocarbonado policíclico fusionado representado por R^3 es preferiblemente un grupo indano.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo heterocíclico" representa un grupo heterocíclico monocíclico o policíclico que tiene un anillo de 3 miembros a 10 miembros que contiene de uno a tres de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, y la posición de enlace no está particularmente limitada siempre que el grupo sea químicamente estable. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen los siguientes grupos heterocíclicos aromáticos (grupos heteroarilo) y grupos heterocíclicos no aromáticos.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo heteroarilo" representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que tiene un anillo de 3 miembros a 10 miembros que contiene de uno a tres de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, y la posición de unión no está particularmente limitada siempre que el grupo sea químicamente estable. Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo indazilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo bencilo, un

grupo benzoxazolilo, un grupo benzisotiazolilo y un grupo benzotiazolilo. Además, en el caso de un anillo fusionado, una porción de cualquiera de los anillos puede estar hidrogenada.

5 En la presente memoria descriptiva, un "anillo heterocíclico no aromático" representa un anillo heterocíclico no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un anillo de 3 miembros a 10 miembros que contiene al menos uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre. Los ejemplos del anillo heterocíclico no aromático incluyen un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de hexametiliminina, un anillo de heptametiliminina, un anillo de homopiperazina, un anillo de 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de tetrahidrotiofeno, un anillo de tetrahidrotiopirano, un anillo de oxetano, un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano y un anillo de oxaadamantano.

15 Con respecto a la fórmula general (I), entre los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, que están representados por R^2 o R^3 , el "grupo heteroarilo" del grupo heteroarilo opcionalmente sustituido es preferiblemente un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tienilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo indolilo o un grupo benzofuranilo; y más preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo tienilo, un grupo indolilo o un grupo benzofuranilo.

20 Con respecto a la fórmula general (I), entre los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, que están representados por R^2 o R^3 , el "anillo heterocíclico no aromático" del grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido es preferiblemente un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de hexametiliminina, un anillo de oxetano o un anillo de oxaadamantano; y más preferiblemente un anillo de piperidina o un anillo de oxaadamantano.

25 En un caso en el que R^4 y R^5 juntos forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, el "anillo heterocíclico no aromático" relevante es preferiblemente un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano o un anillo de tetrahidrofurano; y más preferiblemente un anillo de dioxano. En un caso en el que R^6 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, el "anillo heterocíclico no aromático" es un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina o un anillo de morfolina; y más preferiblemente un anillo de morfolina.

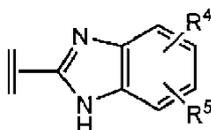
30 En la presente memoria descriptiva, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo relevante está "no sustituido", o tiene de uno a cinco, y preferiblemente de uno a tres, sustituyentes idénticos o diferentes en las posiciones donde se puede realizar la sustitución. En la presente memoria, en un caso en el que un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo heteroarilo, un anillo heterocíclico no aromático, o un grupo alcoxi C1-C6 tiene opcionalmente un sustituyente, el sustituyente relevante es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo, un grupo carboxilo, un grupo alquil(C1-C6)carbonilamino, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfanilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfenilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo amino, un grupo alquil(C1-C6)amino, un grupo dialquil(C1-C6)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocíclico no aromático, y estos grupos pueden tener adicionalmente sustituyentes. En un caso en el que un grupo alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, o un grupo alcoxi C1-C6 sustituye un grupo arilo, se puede formar un anillo fusionado con el sustituyente relevante sustituido en dos posiciones diferentes en el anillo aromático.

45 Un grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C1-C6 que tiene un sustituyente es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene de uno a cinco, y preferiblemente de uno a tres, sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C6.

50 Un grupo arilo, heterocíclico, heteroarilo o anillo heterocíclico no aromático que tiene un sustituyente, es preferiblemente un grupo arilo, heterocíclico, heteroarilo o anillo heterocíclico no aromático, todos con uno a cinco, y preferiblemente uno a tres, sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C6.

55 Con respecto a la fórmula general (I) de la presente invención, los casos más preferidos incluyen los siguientes casos <1> a <5>, y combinaciones arbitrarias de <1> a <5>.

<1> R^1 es preferiblemente $-NH(C=O)-V-R^3$, $-(C=O)NH-V-R^3$, o la siguiente fórmula:



60

y más preferiblemente -NH(C=O)-V-R³ o -(C=O)NH-V-R³.

V es preferiblemente un enlace sencillo o metileno, y más preferiblemente un enlace sencillo. Los ejemplos preferidos de R³ incluyen un grupo alquilo C3-C6, un grupo adamantilo, un grupo noradamantilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (en donde con respecto al sustituyente en el grupo arilo o grupo heteroarilo, se prefieren de uno a tres sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6), y un grupo oxaadamantilo; y los ejemplos más preferidos incluyen un grupo adamantilo, un grupo fenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo (aquí, con respecto al sustituyente en el grupo fenilo o grupo heteroarilo, se prefieren de uno a tres sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6), y un grupo oxaadamantilo. Los ejemplos Incluso más preferidos incluyen un grupo adamantilo; un grupo fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo benzofuranilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo indolilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo pirazolilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo oxazolilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo tiazolilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo tienilo sustituido con un grupo metilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; y un grupo oxaadamantilo.

<2> R² es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido; más preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6, o un grupo alquilo cíclico C3-C6 que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6; e incluso más preferiblemente un grupo terc-butilo, un grupo 1-metilciclopropilo, un grupo 1-trifluorometilciclopropilo, un grupo 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, o un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo.

<3> X es preferiblemente un átomo de oxígeno.

<4> A es preferiblemente la fórmula: -NR⁶-, y R⁶ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

<5> n es preferiblemente 1.

Como compuesto de fórmula general (I) de la presente invención, es más preferida una combinación de <2> a <5>, y es particularmente preferida una combinación de <1> a <5>.

Los ejemplos preferidos específicos del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención incluyen los siguientes compuestos (que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y solvatos de estos compuestos o sales).

2-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(3-clorofenil)acetamida;
 2-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(3-fluoro-5-metoxifenil)acetamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 3-Ciano-5-fluoro-N-[(exo)-8-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzamida,
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 1-acetil-N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-cloro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-etil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-[(terc-Butil(metil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-metil-1H-indol-3-carboxamida
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(exo)-8-[(1-Metilciclopropil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 1-Metil-N-((exo)-8-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il)metil-1H-indol-3-carboxamida;
 5 N-[(exo)-8-[(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butil(metil)carbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 10 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1,4-dimetil-1H-indol-3-carboxamida
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1,6-dimetil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1,7-dimetil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-clorobenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-metoxibenzamida;
 15 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-fluorobenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-fluoro-5-metilbenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-fluoro-5-metoxibenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-cloropiridin-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-metilpiridin-3-carboxamida;
 20 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-ciclopropilpiridin-3-carboxamida;
 5-terc-butil-N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-metoxi-5-metilbenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-2-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-metilbenzofuran-2-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-4-clorobenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-4-fluorobenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-ciano-5-fluorobenzamida;
 30 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-isopropil-4-metiliazol-5-carboxamida;
 2-terc-butil-N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-4-metiloxazol-5-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-etilbenzofuran-3-carboxamida;
 35 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2,4-difluorobenzamida;
 N-[(exo)-8-[(1-Metilciclopropil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 40 N-[(exo)-8-[[1-(Trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-[(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-[(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 45 N-[(exo)-8-[2-(terc-Butilcarbamoil)etil]-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butil(metil)carbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 2-Metil-N-((exo)-8-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il)metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-carboxamida;
 5-Metoxi-3-metil-N-((exo)-8-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 50 N-[(exo)-8-[(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-cloro-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 55 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1,5-dimetil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-isopropil-1H-indol-3-carboxamida;
 60 3-Cloro-5-fluoro-N-[(exo)-8-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzamida;
 N-[(exo)-8-[(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 3-cloro-5-fluoro-N-[(exo)-8-(2-[[1-(Trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]etil)-8-azabicciclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzamida;

3-Cloro-N-((exo)-8-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 3-Fluoro-N-((exo)-8-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 3-Cloro-5-fluoro-N-((exo)-8-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-fluorobenzamida;
 5 3-Cloro-5-fluoro-N-((exo)-8-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 3-Cloro-5-fluoro-N-((exo)-8-[(1-metilciclopropil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 3-Cloro-5-fluoro-N-((exo)-8-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metilbenzamida;
 10 N-((exo)-8-[terc-Butil(metil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metil-3-cloro-5-fluorobenzamida;
 N-((exo)-8-[[1-(Metoximetil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida;
 15 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-fluorobenzamida;
 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3,5-diclorobenzamida;
 20 N-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-clorobenzamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida;
 2-[(endo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]N-(2-oxaadamantan-1-il)acetamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-etil-4-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-etil-2-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 25 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1-etil-5-metil-1H-indol-3-carboxamida;
 1-Etil-4-metil-N-[(exo)-8-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 30 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[(exo)-8-(terc-Butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-terc-Butil-2-[(exo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida;
 35 N-terc-Butil-2-[(exo)-3-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida;
 N-terc-Butil-2-[(endo)-3-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida;
 N-terc-Butil-2-[(endo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida;
 N-terc-Butil-2-[(exo)-3-(4-fluoro-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida;
 N-terc-Butil-2-[(exo)-3-(4,5-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida; y
 40 N-terc-Butil-2-[(exo)-3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural de un compuesto puede representar ciertos isómeros por conveniencia; sin embargo, la presente invención incluye todos los isómeros TOA0014 tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, y mezclas de isómeros que se producen debido a la estructura del compuesto. Por lo tanto, no se pretende que el compuesto se limite a la descripción real de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquier isómero, o puede ser una mezcla. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención que tiene cualquier átomo de carbono asimétrico en la molécula puede ser ópticamente activo o racémico; sin embargo, de acuerdo con la presente invención, todos estos están incluidos en el compuesto sin ninguna limitación.

Además, la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Sus ejemplos específicos incluyen sales inorgánicas tales como hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, aspartato; sales formadas con bases inorgánicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio y sal de aluminio sales formadas con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina; y sales de amonio.

Además, la presente descripción también incluye profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Un profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que se somete a oxidación, reducción o hidrólisis enzimática en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, y se convierte en el compuesto (I) de la presente invención. Los ejemplos del grupo que forma un profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), y "Development of Pharmaceutical Products" (Hirokawa Shoten Co., Ltd., 1990), Vol. 7 Molecular Design, pág. 163-198.

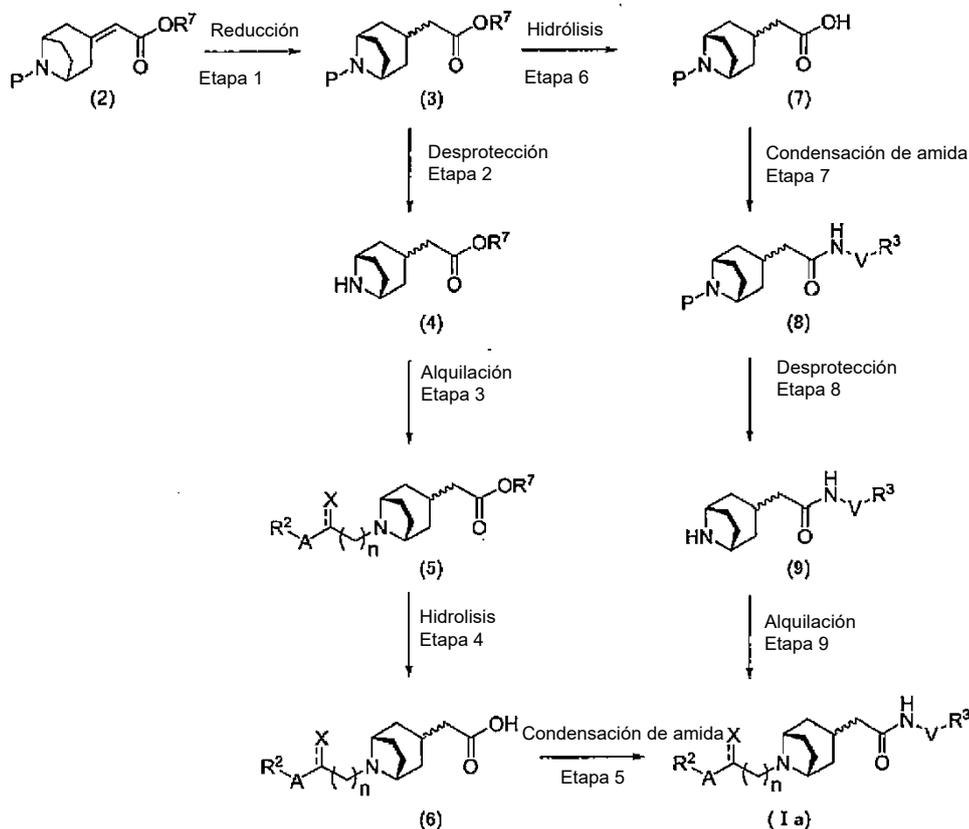
Además, según la presente invención, pueden existir hidratos, diversos solvatos y polimorfismo cristalino del compuesto de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, de manera similar, sin ninguna limitación, puede existir cualquiera de las formas cristalinas, una única forma cristalina o una mezcla de formas cristalinas, y todas ellas están incluidas en la presente invención.

Además, la presente invención incluye compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , o ^{125}I) obtenidos marcando el compuesto de la presente invención con los mismos.

El compuesto de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden producir aplicando diversos métodos de síntesis que son conocidos per se. Cuando se introduce un sustituyente o se convierte un grupo funcional, en caso de que esté presente un sustituyente reactivo tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo un grupo protector para el sustituyente relevante según sea necesario, y retirar el grupo protector una vez completada la reacción prevista. Con respecto a la selección de un grupo protector, la introducción de un grupo protector y la eliminación de un grupo protector, los métodos se pueden seleccionar adecuadamente entre los métodos descritos, por ejemplo, por Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)" (Wiley & Sons, Inc.), y llevar a cabo.

El método para producir el derivado de tropano sustituido de la presente invención incluye, por ejemplo, los siguientes métodos; sin embargo, no se pretende que el método para producir el compuesto de la presente invención se limite a estos métodos.

Método de Producción 1



en donde R^2 , R^3 , V, X, A, n , y un doblete que contiene una línea de puntos respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente; R^1 representa un grupo alquilo C1-C4; y P representa un grupo protector para un grupo amino.

Etapas 1: Reducción

El compuesto (3) se puede producir mediante una reacción de reducción del compuesto (2). La reacción de reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la reacción en un disolvente inerte en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico. Con respecto al catalizador metálico, se pueden utilizar un catalizador de paladio tal como paladio o hidróxido de paladio; un catalizador de rodio tal como rodio o catalizador de

Wilkinson; un catalizador de iridio tal como el catalizador de Crabtree; un catalizador de rutenio, tal como el rutenio o catalizador de Noyori; o un catalizador de platino tal como platino u óxido de platino, como una sustancia simple o como un catalizador soportado, por ejemplo, en carbono, un hidrocarburo o un metal. Los ejemplos del disolvente inerte que se puede utilizar incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico; agua; y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 168 horas.

Etapa 2: Desprotección

El compuesto (4) se puede producir por desprotección del grupo protector para el átomo de nitrógeno del anillo de tropano del compuesto (3). Para la desprotección, se puede seleccionar apropiadamente cualquier método para su uso a partir de métodos generalmente conocidos en el campo de la química de síntesis orgánica, por ejemplo, los métodos descritos por T.W. Greene y P.G. Wuts, en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta edición)" (John Wiley & Sons, Inc.). Por ejemplo, en un caso en el que el grupo protector P es un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), la desprotección se puede llevar a cabo haciendo que el compuesto (3) reaccione en presencia o ausencia de un catalizador ácido, y en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Con respecto al catalizador ácido se pueden utilizar, por ejemplo, un compuesto de ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético o ácido acético; un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; o una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente inerte. Los ejemplos del disolvente inerte que se puede utilizar incluyen éteres; ésteres alcoholes; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo; hidrocarburos aromáticos; agua; y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 24 horas.

Etapa 3: Alquilación

El compuesto (5) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (4). La reacción de alquilación se puede llevar a cabo haciendo que el compuesto (4) reaccione con un compuesto haluro de alquilo o un compuesto epoxídico sustituido en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base y/o aditivo. Los ejemplos de la base que se pueden utilizar incluyen amidinas tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU); aminas orgánicas terciarias tales como trietilamina y N-etildiisopropilamina; hidruros metálicos; alcóxidos metálicos; carbonatos de metales alcalinos; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos; e hidróxidos de metales alcalinos. Los ejemplos de los aditivos que se pueden utilizar incluyen yoduros de metales alcalinos; sales de amonio cuaternario tales como yoduro de tetrabutilamonio; y catalizadores de transferencia de fase tales como un éter de corona. Los ejemplos del disolvente inerte que se puede utilizar incluyen éteres, ésteres, hidrocarburos hidrogenados, nitrilos, hidrocarburos aromáticos, cetonas, agua y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 168 horas.

Etapa 4: Hidrólisis

El compuesto (6) se puede producir mediante una reacción de hidrólisis del compuesto (5). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo en condiciones convencionales y, por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo permitiendo que el compuesto (5) reaccione en un disolvente inerte en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Respecto al disolvente inerte, se pueden utilizar alcoholes; éteres; cetonas tales como acetona y dietil cetona; agua, o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 168 horas.

Etapa 5: Condensación de amida

El compuesto (1a) se puede producir mediante un método conocido para convertir un grupo carboxilo del compuesto (6) en una estructura de amida, por ejemplo, mediante una reacción de condensación de amida. La reacción de condensación de amida se puede lograr, por ejemplo, haciendo que el compuesto (6) reaccione con un compuesto aminico en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base. Además, la presente reacción también se puede llevar a cabo mediante la adición de un auxiliar de condensación tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). Los ejemplos del agente de condensación que se puede utilizar incluyen dicitlohexilcarbodiimida (DCC), hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC·HCl), diisopropilcarbodiimida (DIPC), hexafluorofosfato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)trispirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforilazida (DPPA), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-

oxoetilidenaminooxi)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU), y hexafluorofosfato de (1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). El disolvente inerte no está particularmente limitado siempre que prosiga la reacción; sin embargo, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, un nitrilo, un éter, un éster, N, N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), agua, o una mezcla de los mismos. Con respecto a la base, por ejemplo, se pueden utilizar piridina, 4-dimetilaminopiridina o una amina orgánica terciaria. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 168 horas.

Mientras tanto, el compuesto de amina que se debe condensar puede ser un producto disponible comercialmente, o se puede producir por un método conocido.

Etapa 6: Hidrólisis

El compuesto (7) se puede producir mediante una reacción de hidrólisis del compuesto (3). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 4.

Etapa 7: Condensación de amida.

El compuesto (8) se puede producir mediante una reacción de condensación de amida del compuesto (7). La reacción de condensación de amida se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 5.

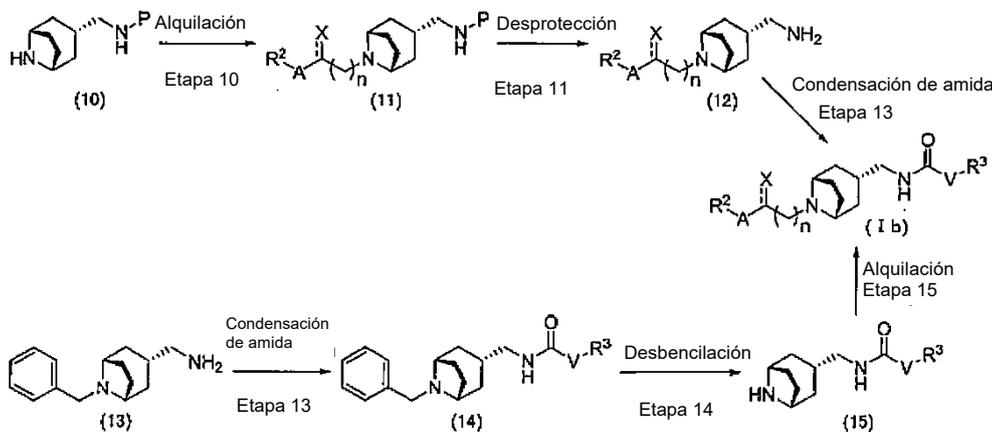
Etapa 8: Desprotección

El compuesto (9) se puede producir eliminando el grupo protector para un átomo de nitrógeno del anillo de tropano del compuesto (8). La desprotección se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 9: Alquilación

El compuesto (1a) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (9). La reacción de alquilación se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Método de Producción 2



en donde R^2 , R^3 , V, X, A, n, P y un doblete que contiene una línea de puntos respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente.

Etapa 10: Alquilación

El compuesto (11) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (10). El presente paso se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Etapa 11: Desprotección

El compuesto (12) se puede producir eliminando un grupo protector para un grupo amino del compuesto (11). La desprotección de un grupo amino se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 12: Condensación de amida.

El compuesto (1b) se puede producir mediante un método conocido para convertir un grupo amino del compuesto (12) en una estructura de amida, por ejemplo, una reacción de condensación de amida. La reacción de condensación de amida se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 5, reemplazando el compuesto amínico que se usará en la Etapa 5 con un compuesto ácido carboxílico correspondiente o un cloruro de ácido carboxílico (siempre que en caso de que se utilice el presente reactivo, no se necesite un agente de condensación).

Mientras tanto, el compuesto de ácido carboxílico y el cloruro de ácido carboxílico pueden ser productos disponibles comercialmente, o pueden producirse por métodos conocidos.

Etapa 13: Condensación de amida

El compuesto (14) se puede producir mediante una reacción de condensación de amida del compuesto (13). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 12.

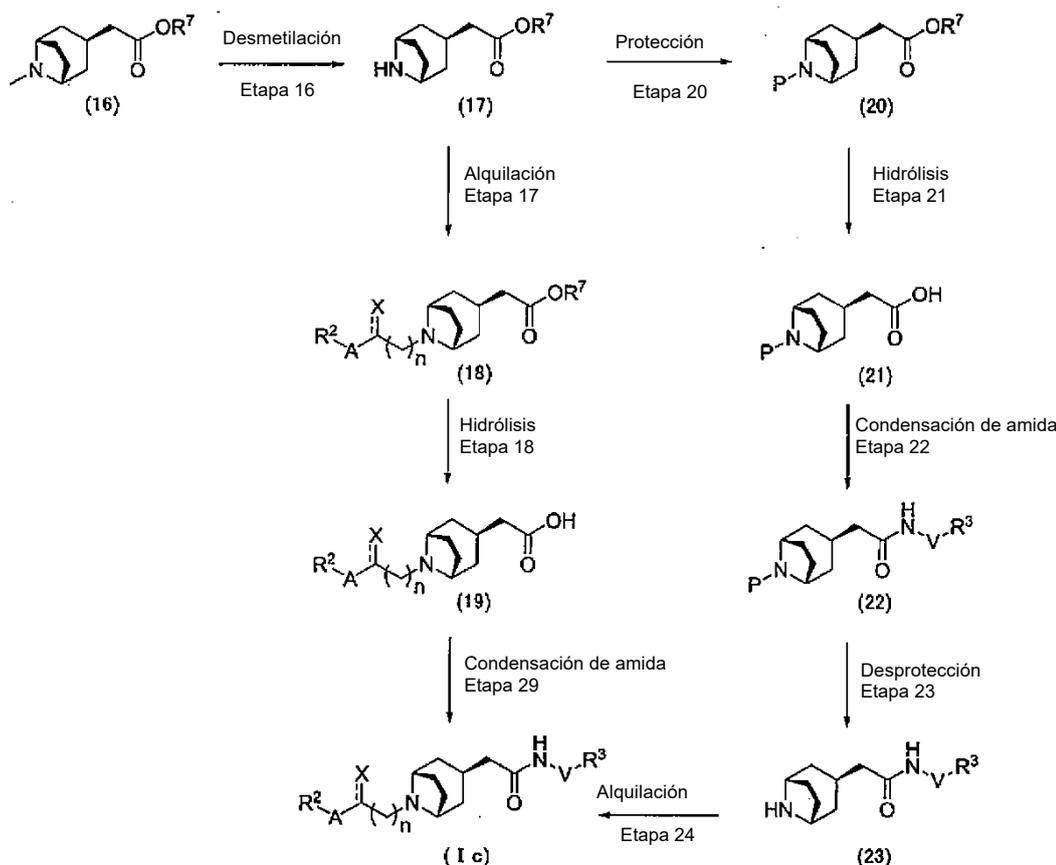
Etapa 14: Desbencilación

El compuesto (15) se puede producir mediante la desbencilación del compuesto (14). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 15: Alquilación

El compuesto (1b) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (15). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Método de Producción



en donde R^2 , R^3 , V, X, A, n, R^7 , P y un doblete que contiene una línea de puntos respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente.

Etapa 16: Desmetilación

El compuesto (17) se puede producir mediante una reacción de desmetilación del compuesto (16). La presente

etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 17: Alquilación

- 5 El compuesto (18) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (17). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Etapa 18: Hidrólisis

- 10 El compuesto (19) se puede producir mediante una reacción de hidrólisis del compuesto (18). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 4.

Etapa 19: Condensación de amida.

- 15 El compuesto (1c) se puede producir mediante una reacción de condensación de amida del compuesto (19). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 5.

Etapa 20: Protección

- 20 El compuesto (20) puede producirse haciendo que el compuesto (17) reaccione con un agente de introducción de grupo protector en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del agente de introducción del grupo protector incluyen dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) y cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl), y el agente de introducción de grupos protectores se puede seleccionar de manera apropiada para su uso de los métodos descritos por T.W. Greene y P.G. Wuts en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta edición)" (John Wiley & Sons, Inc.). Por ejemplo, en caso de que se introduzca un grupo Boc como grupo protector P, se pueden utilizar aminas orgánicas tales como piridina y trietilamina, hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos como bases. Los ejemplos del disolvente inerte que se pueden utilizar incluyen éteres, nitrilos, DMF, alcohol, DMSO, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano, agua y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 72 horas.

Etapa 21: Hidrólisis

- 35 El compuesto (21) se puede producir mediante una reacción de hidrólisis del compuesto (20). La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 4.

Etapa 22: Condensación de amida.

- 40 El compuesto (22) se puede producir mediante una reacción de condensación de amida del compuesto (21). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 5.

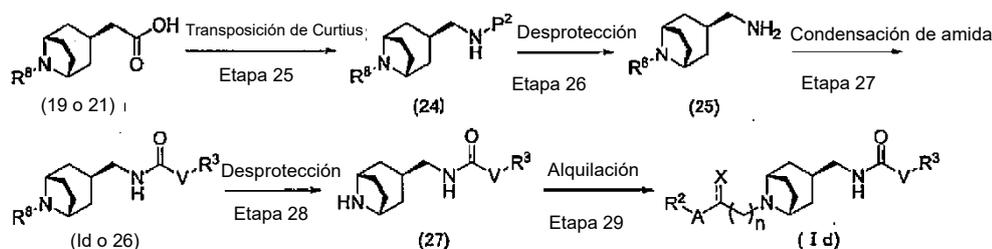
Etapa 23: Desprotección

- 45 El compuesto (23) se puede producir por desprotección del grupo protector para un átomo de nitrógeno del anillo de tropano del compuesto (22). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 24: Alquilación

- 50 El compuesto (1c) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (23). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Método de Producción 4



en donde R⁸ representa la fórmula: -(CH₂)_n-C(=X)-A-R², -(CH₂)_n-CH(X)-A-R² o P; y R², R³, V, X, A, n, P y un doblete que contiene una línea de puntos respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente.

- 55 Etapa 25: Transposición de Curtius

El compuesto (24) se puede producir mediante una reacción de transposición de Curtius del compuesto (19) o del compuesto (21). La reacción de transposición de Curtius se puede llevar a cabo, por ejemplo, activando el compuesto (19) o el compuesto (21) en presencia de un activador, una base y un disolvente inerte, causando posteriormente el compuesto (19) o el compuesto (21) con un agente que introduce un grupo azida para obtener una azida ácida, convirtiendo la azida de ácido en un isocianato, y tratando a continuación el isocianato con un alcohol correspondiente en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Con respecto al activador, por ejemplo, se puede utilizar cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de etilo. Con respecto a la base, se puede utilizar una amina orgánica tal como trietilamina o N-etildisopropilamina. Con respecto al agente que introduce el grupo azida, por ejemplo, se puede utilizar azida de sodio, trimetilsilil azida o difenilfosforilazida (sin embargo, en caso de utilizar el presente reactivo, no se necesita una etapa de activación). Los ejemplos del disolvente que se puede utilizar incluyen éteres, DMF, hidrocarburos halogenados, nitrilos, hidrocarburos aromáticos, agua y mezclas de los mismos, y los ejemplos del alcohol correspondiente que se pueden utilizar incluyen metanol, etanol, alcohol terc-butílico y alcohol bencílico. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a temperatura de calentamiento a reflujo, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 168 horas.

Etapa 26: Desprotección

El compuesto (25) se puede producir eliminando el grupo protector para un grupo amino del compuesto (24). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 27: Condensación de amida.

El compuesto (Id) o el compuesto (26) se pueden producir mediante una reacción de condensación de amida del compuesto (25). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 12.

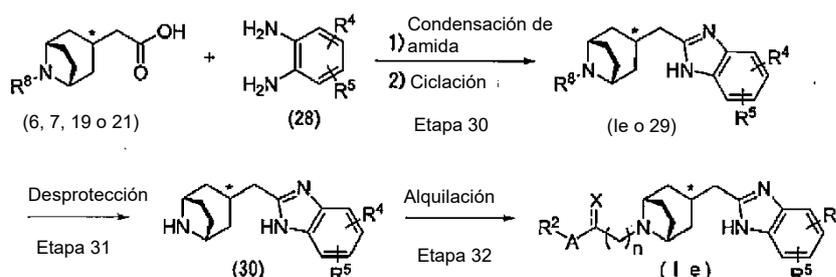
Etapa 28: desprotección

En caso de que R^8 sea P, el compuesto (27) se puede producir eliminando el grupo protector de un átomo de nitrógeno del anillo de tropano del compuesto (26). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 29: Alquilación

El compuesto (Id) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (27). La reacción de alquilación se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

Método de Producción 5



en donde R^8 representa la fórmula: $-(CH_2)_n-C(=X)-A-R^2$, $-(CH_2)_n-CH(X)-A-R^2$ o P; R^2 , R^4 , R^5 , X, A, n, y un doblete que contiene una línea de puntos respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente; y P representa un grupo protector de un grupo amino.

Etapa 30: Condensación de amida y posterior ciclación.

El compuesto (Ie) o el compuesto (29) se pueden producir mediante una reacción de condensación de amida entre el compuesto (6), el compuesto (7), el compuesto (19), el compuesto (21) y el compuesto (28), y una reacción de ciclación posterior.

La reacción de condensación de amida se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 5.

La reacción de ciclación posterior se puede llevar a cabo, por ejemplo, provocando la reacción en presencia de un catalizador ácido y en presencia o ausencia de un disolvente inerte. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo,

calentando y agitando, o mediante un método de irradiación del sistema con microondas. Con respecto al catalizador ácido, se pueden utilizar ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético; ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Los ejemplos del disolvente inerte que se puede utilizar incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; éteres; hidrocarburos clorados; Se pueden utilizar DMF, agua y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 40°C a 200°C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 48 horas.

Etapa 31: Desprotección

En caso de que R^8 sea P, el compuesto (30) se puede producir eliminando el grupo protector para un átomo de nitrógeno del anillo de tropano del compuesto (29). La presente etapa se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 2.

Etapa 32: Alquilación

El compuesto (Ie) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (30). La reacción de alquilación se puede llevar a cabo mediante un método similar al de la Etapa 3.

El compuesto de la presente invención obtenible de este modo muestra una excelente actividad antagónica contra los canales de calcio tipo T, y el compuesto es estable en el organismo, es altamente seguro en vista, por ejemplo, del riesgo de genotoxicidad, y es útil como agente profiláctico y terapéutico. Para diversas enfermedades en las que los canales de calcio de tipo T actúan en animales, incluidos los seres humanos. Los ejemplos de enfermedades que se pueden prevenir o tratar con la actividad antagónica contra los canales de calcio tipo T incluyen hipertensión, fibrilación auricular, arritmia, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, dolor, epilepsia, trastorno del sueño, obesidad y cáncer.

En caso de que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo se utilice como agente farmacéutico, el agente farmacéutico se puede administrar por vía oral o parenteral. En la forma de dosificación para su administración, por ejemplo, se pueden agregar como aditivos farmacéuticamente aceptables un excipiente, un aglutinante, un agente tamponador, un agente espesante, un estabilizante, un emulsionante, un dispersante, un agente de suspensión y un agente antiséptico. La forma de dosificación puede formularse por cualquier método convencional.

Los ejemplos de una preparación para administración oral incluyen comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos con película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (incluidas cápsulas blandas), jarabes, emulsiones y suspensiones. Esta preparación para administración oral se puede producir de acuerdo con un método conocido, incorporando aditivos que se utilizan convencionalmente en el campo de la formulación. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen excipientes tales como lactosa, manitol e hidrogenofosfato de calcio anhidro; aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón y carboximetilcelulosa; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio y talco.

El agente farmacéutico se puede administrar en forma de, por ejemplo, una preparación inyectable por vía parenteral, una preparación para administración rectal o un agente de administración tópica, y entre ellas, se prefiere una preparación inyectable. Los ejemplos de la preparación inyectable incluyen una solución o suspensión esterilizada. Tal preparación inyectable se produce, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en agua para inyectables de acuerdo con la Farmacopea Japonesa. Si fuera necesario, por ejemplo, se pueden incorporar un agente isotonzante tal como cloruro de sodio; un agente tamponador tal como dihidrogenofosfato de sodio o monohidrogenofosfato de sodio; y un coadyuvante de disolución. Además, se puede producir una preparación inyectable de un tipo que se puede disolver en el momento de su uso (carga en polvo o liofilización), y en este caso, la preparación inyectable se puede producir mediante un método convencional agregando excipientes tales como manitol y lactosa.

Los ejemplos de la preparación para administración rectal incluyen un supositorio. Un supositorio se produce, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una base tal como grasas de cacao o macrogol, y a continuación moldeando la solución o suspensión utilizando un molde. Además, se inserta un líquido o una crema en un recipiente para inyección, y se puede utilizar como preparación para la administración rectal.

Los ejemplos de la preparación para administración tópica incluyen una preparación líquida, una gota para los ojos, una crema, una pomada, una preparación de gel, una preparación para pulverización y una preparación de polvo. Se puede producir una preparación líquida agregando a agua el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y agregando, por ejemplo, un estabilizante, un agente solubilizante, un agente espesante, un dispersante o un agente de suspensión según sea necesario. Con respecto a este agente espesante, por ejemplo, se pueden utilizar gelatina, hialuronato de sodio, un dextrano polimérico, alginato de sodio o sulfato de

condroitina de sodio. Se puede producir una gota para los ojos agregando un agente antiséptico además de un agente tamponador, un agente de ajuste del pH y un agente isotonzante. Se puede producir una crema y una pomada utilizando una base acuosa u oleosa, por ejemplo, agua, parafina líquida, aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuate o aceite de ricino) o macrogol. Se puede producir una preparación de gel mediante un método conocido, utilizando gelatina, pectina, carragenina, agar, goma de tragacanto, alginato, un éter de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica), un derivado de pectina, un poliácido, un polimetacrilato, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. Se puede producir una preparación en aerosol disolviendo o suspendiendo el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en, por ejemplo, agua, y a continuación introduciendo el resultante en un recipiente para su pulverización. En caso de producir una preparación en polvo, se pueden utilizar directamente el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o se puede producir la preparación en polvo mezclando el compuesto o la sal con los excipientes apropiados.

La cantidad de dosis por día del compuesto de la presente invención para un adulto puede variar dependiendo de, por ejemplo, los síntomas, el peso corporal y la edad del paciente, el tipo de compuesto y la vía de administración; sin embargo, en el caso de la administración oral, la dosis es adecuadamente de aproximadamente 0,01 a 1.000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 300 mg. En el caso de la administración parenteral, se puede administrar una cantidad equivalente a entre una décima parte y la mitad de la cantidad utilizada en el caso de la administración oral. Tal dosificación se puede aumentar o disminuir de manera apropiada de acuerdo con, por ejemplo, los síntomas, el peso corporal y la edad del paciente.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describirá específicamente por medio de ejemplos; sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a estas realizaciones.

Ejemplo de Referencia 1

Acetato de [(exo)-8-terc-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]etilo

Se disolvió en etanol/agua (7:2) (567 ml) 3-etoxicarbonilmetileno-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (documento WO 2007/079239) (50,3 g), se añadió un polvo de rodio/alúmina al 5% (12,6 g), y la mezcla se agitó durante 27 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los productos insolubles se filtraron a través de Celite y el producto filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadió salmuera saturada al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, para producir el compuesto del título (51,7 g) en forma de un producto bruto.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,35-4,02 (2H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 2,40-2,21 (1H, m), 2,21-2,08 (2H, m), 2,06-1,83 (2H, m), 1,74-1,37 (6H, m), 1,46 (9H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,1Hz).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 198 (M-Boc + 2H)⁺

Ejemplo de Referencia 2

Ácido [(exo)-8-terc-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acético

El compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (50,6 g) se disolvió en metanol (340 ml), a esto se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (255 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora calentando a 40°C. El metanol se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a continuación la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico a la capa acuosa para ajustar el pH a aproximadamente 2, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla en hielo, se recogió un precipitado por filtración y se lavó sucesivamente con agua fría y heptano, para obtener el compuesto del título (42,7 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,36-4,03 (2H, m), 2,41-2,16 (3H, m), 2,01-1,86 (2H, m), 1,72-1,58 (4H, m), 1,52-1,27 (2H, m), 1,46 (9H, m) s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 268 (M-H)⁻

Ejemplo de Referencia 3

Hidrocloreto de [(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de etilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (2,51 g) se disolvió en una solución etanólica de cloruro de hidrógeno de 2 mol/L (23 ml) y la solución se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y así se obtuvo el compuesto del título (2,14 g) en forma de un producto bruto.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 9,77-9,33 (2H, m), 4,12 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,09-3,98 (2H, m), 2,40-2,19 (5H, m), 2,03-1,53 (6H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 198 ($M+H$)⁺

5 Ejemplo de Referencia 4

[(Exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de etilo

10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 3 (2,14 g) se disolvió en 1,4-dioxano (a continuación, dioxano) (37 ml), y a esto se le añadieron 2-cloro-N-terc-butylacetamida (1,37 g) y DBU (3,01 ml). La mezcla se agitó durante 17 horas calentando a 50°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, posteriormente se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la capa acuosa se ajustó a un pH de 9 a 10 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L. La capa acuosa se sometió a extracción nuevamente con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 1% a 10%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (2,45 g).

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7.50-7.39 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.14-3.05 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.22-2.01 (3H, m), 2.00 -1,80 (2H, m), 1,69-1,52 (4H, m), 1,40-1,29 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$).

20 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 311 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 5

Hidrocloreto de ácido [(exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acético

25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (2,43 g) se disolvió en etanol (8 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L (4,50 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas calentando a 40°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,49 ml) a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se suspendió en etanol (16 ml) y la suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Un precipitado se filtró y se lavó con etanol, y a continuación el producto filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a un residuo obtenido de este modo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se recogió un precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (1,96 g).

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 12,24 (1H, s ancho) 9,47 (1H, s ancho) 8,31-8,15 (1H, m) 4,10-3,63 (4H, m), 3,33 (2H, s), 2,34-2,02 (5H, m), 1,98- 1,54 (4H, m), 1,30 (9R, s).

35 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 283 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 6

40 (Exo)-3-[(adamantan-1-il)carbamoyl]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (180 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadieron 1-adamantanamina (121 mg) y HATU (280 mg). Posteriormente, se añadió N-etildiisopropilamina (343 μl) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 1% a 5%), para producir el compuesto del título (141 mg).

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 5,07 (1H, s ancho) 4,32-4,02 (2H, m) 2,48-2,22 (1H, m) 2,16-2,02 (3H, m), 2,00-1,82 (10H, m), 1,76-1,52 (10H, m), 1,46 (9H, s), 1,46-1,24 (2H, m).

50 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 403 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 7

Hidrocloreto de N-(adamantan-1-il)-2-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetamida

55 El compuesto del Ejemplo de Referencia 6 (140 mg) se disolvió en dioxano (2 ml) y a esto se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano de 4 mol/L (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se obtuvo el compuesto del título (118 mg) en forma de un producto bruto.

60 RMN H^1 (CD_3OD) δ : 4,03-3,92 (2H, m), 2,41-1,99 (18H, m), 1,79-1,61 (8H, m).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 303 ($M+H$)⁺

Ejemplo de Referencia 8

N-[(exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió N-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilcarbamato de terc-butilo (documento US 2005/80085) (2,30 g) en dioxano (38 ml), y se añadieron a la solución 2-cloro-N-terc-butilacetamida (1,51 g) y DBU (1,58 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas calentando a 40°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 1% a 10%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (3,26 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,42 (1H, s ancho), 4,61-4,43 (1H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 3,02-2,93 (2H, m), 2,84 (2H, s), 1,96-1,67 (3H, m), 1,60-1,25 (6H, m), 1,44 (9H, s), 1,37 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 354 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 9

Dihidrocloreuro de N-terc-butil-2-[(exo)-3-aminometil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida

El compuesto del Ejemplo de Referencia 8 (3,17 g) se disolvió en dioxano (18 ml) y a esto se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano de 4 mol/L (33,7 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido de este modo se suspendió en acetato de etilo y la suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (2,35 g).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,08-4,02 (2H, m), 3,74 (2H, s), 2,94-2,86 (2H, m), 2,36-2,20 (3H, m), 2,10-1,95 (4H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,36 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 254 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 10

N-[(exo)-8-Bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-fluorobenzamida

El compuesto del título (1,67 g) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 6, utilizando [(exo)-8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilamina (documento US 2002/0165241) (1,20 g) y ácido 3-cloro-5-fluorobenzoico (955 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,52-7,49 (1H, m), 7,41-7,19 (7H, m), 6,20-6,00 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,32 (2H, dd, J = 6,3, 6,3Hz), 3,27-3,17 (2H, m), 2,10-1,89 (3H, m), 1,69-1,43 (6H, m).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 387 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 11

N-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-fluorobenzamida

El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (1,54 g) se disolvió en diclorometano (25 ml) y a esto se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,08 ml). La mezcla se agitó durante 7 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a continuación se añadió metanol al residuo. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice NH, metanol/cloroformo de 1% a 15%), para producir el compuesto del título (813 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,54-7,48 (1H, m), 7,43-7,34 (1H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,25-6,07 (1H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,30 (2H, dd, J = 6,2, 6,2Hz), 2,14-1,94 (1H, m), 1,86-1,51 (6H, m), 1,42-1,26 (2H, m).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 297 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 12

(Exo)-3-(5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (304 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y a esto se le añadieron dihidrocloreuro de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5,6-diamina (284 mg) y PyBOP (646 mg) enfriando con hielo. Posteriormente, se añadió trietilamina (519 μl) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo

obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 10%), y de este modo se obtuvo un producto bruto (333 mg).

El producto bruto (333 mg) así obtenido se disolvió en ácido acético (3 ml) y la solución se agitó durante 2 horas calentando a 90°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 12%), para producir el compuesto del título (302 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,99 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,43-4,27 (4H, m), 4,27-4,09 (2H, m), 2,81-2,62 (2H, m), 2,57-2,36 (1H, m), 2,01-1,86 (2H, m), 1,71-1,37 (6H, m), 1,47 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 400 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 13

Dihidrocloruro 2-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol

El compuesto del Ejemplo de Referencia 12 (300 mg) se disolvió en dioxano (3 ml) y esto se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano de 4 mol/L (1,88 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadió acetato de etilo/éter dietílico (1:1) a un residuo así obtenido. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado por filtración y se lavó con éter dietílico, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (230 mg).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 9,15 - 8,73 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8Hz), 4,51-4,33 (4H, m), 3,99-3,87 (2H, m), 3,02-2,93 (2H, m), 2,60-2,38 (1H, m), 2,05-1,57 (8H, m).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 300 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 14

Hidrocloruro de [(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de metilo

Se disolvió [(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de metilo (Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52, 5241(43,8 g) en THF (577 ml) y a esto se le añadió cloroformato de 1-cloroetilo (60,4 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, a esto se le añadió metanol (577 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, posteriormente se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado por filtración y se obtuvo el compuesto del título (42,0 g).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,04-3,90 (2H, m), 3,67 (3H, s), 2,70-2,55 (2H, m), 2,47-1,96 (7H, m), 1,78-1,63 (2H, m).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 184 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 15

[(Endo)-8-(terc-butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de metilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 14 (35,0 g) se suspendió en dioxano (636 ml) y a esto se le añadieron 2-cloro-N-terc-butilacetamida (23,8 g) y DBU (52,4 ml). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los productos insolubles se filtraron y el producto filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo/hexano de 5% a 20%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (41,7 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,45 (1H, s ancho), 3,67 (3H, s), 3,15-3,02 (2H, m), 2,82 (2H, s), 2,50-2,40 (2H, m), 2,36-2,22 (1H, m), 2,20-2,05 (2H, m), 2,03-1,87 (2H, m), 1,73-1,56 (2H, m), 1,41-1,27 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 297 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 16

Hidrocloruro de ácido [(endo)-8-(terc-butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acético

El compuesto del título (35,8 g) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 5, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 15 (34,7 g).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 4,05-3,83 (2H, m), 3,74 (2H, s), 2,69-2,54 (2H, m), 2,54-2,34 (3H, m), 2,34-2,05 (4H, m), 1,88-1,74 (2H, m), 1,36 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 283 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 17

5 [(Endo)-8-terc-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetato de metilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 14 (2,08 g) se disolvió en diclorometano (20 ml) y a esto se le añadieron Boc₂O (2,48 g) y trietilamina (3,96 ml). La mezcla se agitó durante 5,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (2,10 g) en forma de un producto bruto.
 10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,31-4,05 (2H, m), 3,69-3,64 (3H, m), 2,54-2,43 (2H, m), 2,32-2,11 (3H, m), 2,08-1,89 (2H, m), 1,77- 1,36 (4H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 18

15 Ácido [(endo)-8-terc-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acético

El compuesto del Ejemplo de Referencia 17 (2,10 g) se disolvió en metanol (40 ml) y esto se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas calentando a 70°C. El metanol se eliminó mediante destilación a presión reducida y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Posteriormente, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico a la capa acuosa para acidular la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, para producir el compuesto del título (2,00 g).
 20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,34-4,04 (2H, m), 2,56-2,46 (2H, m), 2,38-2,11 (3H, m), 2,07-1,90 (2H, m), 1,75-1,58 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,38-1,21 (2H, m).
 25 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 170 (M-Boc + 2H)⁺

Ejemplo de Referencia 19

30 (Endo)-3-[(adamantan-1-il)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (135 mg) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 6, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (100 mg) y 1-adamantanamina (67 mg).
 35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 5,06 (1H, s ancho), 4,36-4,00 (2H, m), 2,40-1,54 (24H, m), 1,46 (9H, s), 1,35-1,21 (2H, m).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 303 (M-Boc + 2H)⁺

Ejemplo de Referencia 20

40 Trifluoroacetato de N-(adamantan-1-il)-2-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetamida

El compuesto del Ejemplo de Referencia 19 (597 mg) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se obtuvo el compuesto del título (498 mg) en forma de un producto bruto.
 45 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 4,03-3,91 (2H, m), 2,53-1,92 (18H, m), 1,80-1,59 (8H, m). ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 303 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 21

50 Hidrocloruro de N-(adamantan-1-il)-2-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetamida

El compuesto del título (100 mg) se obtuvo en forma de un producto bruto mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 19 (135 mg).
 55 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 4.03-3.91 (2H, m) 2.43-1.96 (18H, m) 1.78-1.61 (8H, m)
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 303 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 22

60 N-[(Endo)-8-(terc-butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (1,00 g) se disolvió en alcohol terc-butílico (16 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (1,05 ml) y difenilfosforilazida (DPPA) (811 µl). La mezcla se agitó durante 22 horas mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa

saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice diol, acetato de etilo/hexano de 20%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (480 mg).

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,45 (1H, s ancho), 4,64-4,43 (1H, m), 3,18 (2H, dd, J = 7,2, 7,2Hz), 3,12-3,02 (2H, m), 2,83 (2H, s), 2,08 -1,88 (4H, m), 1,85-1,64 (3H, m), 1,53-1,30 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,37 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 354 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 23

10 Dihidrocloruro de N-terc-butil-2-[(endo)-3-aminometil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida

El compuesto del título (770 mg) se obtuvo en forma de un producto bruto mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 22 (880 mg).

15 RMN H^1 (CD_3OD) δ : 7,88 (1H, s ancho), 4,03-3,94 (2H, m), 3,76-3,69 (2H, m), 3,26-3,11 (2H, m), 2,59-2,41 (2H, m), 2,40-2,16 (3H, m), 2,17-2,05 (2H, m), 1,46-1,28 (2H, m), 1,36 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 254 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 24

20 **(Endo)-3-[(benciloxicarbonil)amino]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (300 mg) se disolvió en alcohol bencílico (5 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (202 μ L) y DPPA (288 μ L). La mezcla se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a reflujo. Se añadió DPPA (240 μ l), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora mientras se calentaba a reflujo. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadieron 0,5 moles/L de ácido clorhídrico al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10% a 60%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (216 mg).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,39-7,29 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,84-4,68 (1H, m), 4,28-4,06 (2H, m), 3,40-3,23 (2H, m), 2,24-1,90 (4H, m), 1,84-1,68 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,41-1,27 (2H, m).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 275 (M-Boc + 2H)⁺

35 Ejemplo de Referencia 25

(Endo)-3-aminometil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (206 mg) se disolvió en un líquido mixto 1:1 (3 ml) de etanol y acetato de etilo, y a esto se le añadió paladio-carbono al 5% (hidratado al 53%) (66,8 mg). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se filtró a través de Celite, y a continuación el disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, para producir el compuesto del título (128 mg).

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 4,29-4,03 (2H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,7Hz), 2,33-1,52 (7H, m), 1,46 (9H, s), 1,42-1,30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 26

(Endo)-3-[(adamantan-1-carbonil)amino]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (128 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió N-etildisopropilamina (111 μ l). Posteriormente, se añadió cloruro de ácido 1-adamantanocarboxílico (118 mg) a la mezcla enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 1% a 8%), para producir el compuesto del título (180 mg).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 5,90-5,54 (1H, m), 4,33-3,96 (2H, m), 3,56-3,21 (2H, m), 2,21-1,90 (8H, m), 1,89-1,63 (14H, m), 1,46 (9H, s), 1,38-1,26 (2H, m).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 437 (M + Cl)⁻

60 Ejemplo de Referencia 27

Hidrocloruro de N-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilamina-1-carboxamida

El compuesto del título (120 mg) se obtuvo en forma de un producto bruto mediante un método similar al del Ejemplo

de Referencia 7, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 26 (180 mg).
 RMN H^1 (CD_3OD) δ : 4,03-3,89 (2H, m), 3,35 (2H, d, $J = 8,4Hz$), 2,32-1,93 (10H, m), 1,92-1,66 (14H, m).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 303 ($M+H$)⁺

5 Ejemplo de Referencia 28

(Endo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título (760 mg) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 12, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (1,00 g) y 2,3-diaminotolueno (499 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,47-7,29 (1H, m) 7,19-7,06 (1H, m) 7,06-6,96 (1H, m), 4,39-4,00 (2H, m), 3,20-2,92 (2H, m), 2,57 (3H, m) s), 2,40-1,19 (9H, m), 1,45 (9H, s).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 356 ($M+H$)⁺

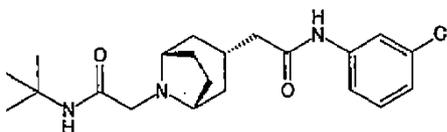
15 Ejemplo de Referencia 29

2-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-4-metil-1H-benzimidazol

20 El compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (760 mg) se disolvió en etanol (10 ml), y una solución etanólica de cloruro de hidrógeno de 2 mol/L (10 ml) se dividió en tres partes y se añadió a esto. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo. La mezcla se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se separó por destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, metanol/cloroformo de 11% a 17%), y de este modo se
 25 obtuvo el compuesto del título (476 mg).
 1H -RMN (D_2O) δ : 7,49-7,40 (1H, m), 7,27-7,17 (1H, m), 7,17-7,05 (1H, m), 3,78-3,65 (2H, m), 3,19-3,07 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,53-2,35 (1H, m), 2,19-1,96 (6H, m), 1,60-1,47 (2H, m).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 256 ($M+H$)⁺

30 Ejemplo 1

2-[(Exo)-8-(terc-butylcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(3-clorofenil)acetamida



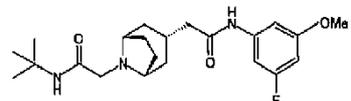
35 El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (100 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml) y a esto se le añadieron 3-cloroanilina (40 mg) y HATU (131 mg). Posteriormente, se añadió trietilamina (131 μL) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró a través de gel de sílice NH y se lavó con cloroformo, y el producto filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así
 40 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 2% a 8%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (91 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,70-7,32 (4H, m), 7,29-7,18 (1H, m), 7,12-7,02 (1H, m), 3,17-3,07 (2H, m), 2,87 (2H, s), 2,28-2,18 (3H, m), 1,98-1,84 (2H, m), 1,75-1,57 (4H, m), 1,42-1,34 (2H, m), 1,37 (9H, s).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 392 ($M+H$)⁺

45 Ejemplo Los Compuestos 2 y 3 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 1 utilizando las materias primas correspondientes se muestran en la Tabla 1.

50

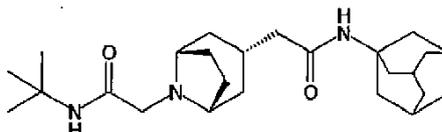
[Tabla 1]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H^1 ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
2		δ : 7.43 (1H, s ancho), 5.57 (1H, s ancho), 4.25-4.18 (1H, m), 3.14-2.97 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.43-1.74 (14H, m), 1.69-1.52 (6H, m), 1.45-1.21 (2H, m), 1.37 (9H, s).	418($M+H$) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
3	Chemistry 	δ : 8.36 (1H, s ancho), 7.48 (1H, s ancho), 7.03-6.92 (2H, m), 6.36 (1H, ddd, J = 10.5, 2.2, 2.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.13-3.06 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.39-2.10 (3H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.71-1.57 (4H, m), 1.44-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s).	406 (M+H) ⁺

Ejemplo 4

5 N-(Adamantan-1-yl)-2-[(exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl]acetamida



10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (100 mg) se disolvió en dioxano (2 ml) y a esto se le añadieron 2-cloro-N-terc-butylacetamida (53 mg) y DBU (220 μ l). La mezcla se agitó durante 4 horas calentando a 60°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 8%), para producir el compuesto del título (86 mg).

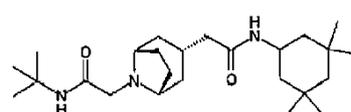
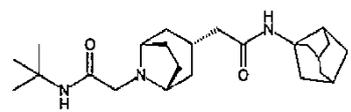
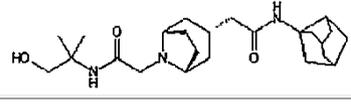
15 RMN H¹ (CDCl₃) δ : 7,44 (1H, s ancho), 5,06 (1H, s ancho) 3,14-3,03 (2H, m), 2,84 (2H, s), 2,23-1,79 (14H, m), 1,71-1,55 (10H, m), 1,39-1,23 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 416 (M+H)⁺

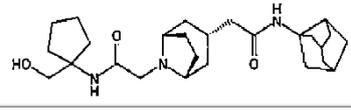
Los Compuestos de los Ejemplos 5 a 10 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 4 utilizando las materias primas correspondientes se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3.

20

[Tabla 2]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
5		δ : 7.43 (1H, s ancho), 5.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.15-4.02 (1H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.22-2.04 (1H, m), 1.98 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.94-1.83 (2H, m), 1.80-1.56 (6H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.09-0.98 (1H, m), 1.07 (6H, s), 0.95-0.79 (2H, m), 0.91 (6H, s).	420 (M+H) ⁺
6		δ : 7.44 (1H, s ancho), 5.55 (1H, s ancho), 3.15-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.44-2.35 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 2.08-1.95 (6H, m), 1.94-1.79 (4H, m), 1.75-1.42 (8H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 (M+H) ⁺
7		δ : 7.77 (1H, s ancho), 5.57 (1H, s ancho), 3.60 (2H, s), 3.14-3.07 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.44-2.35 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 2.08-1.96 (6H, m), 1.94-1.82 (4H, m), 1.72-1.49 (8H, m), 1.40-1.23 (8H, m).	418 (M+H) ⁺

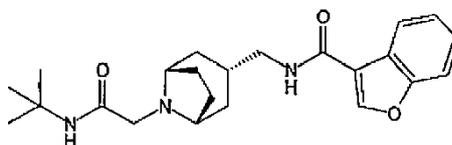
[Tabla 3]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
8		δ : 7.88 (1H, s ancho), 5.57 (1H, s ancho), 5.32 (1H, s ancho), 3.67 (2H, s), 3.19-3.03 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.46-2.32 (1H, m), 2.31-2.08 (3H, m), 2.08-1.45 (26H, m), 1.41-1.26 (2H, m).	444(M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
9		δ: 7.71 (1H, s ancho), 5.56 (1H, s ancho), 3.42-3.38 (5H, m), 3.16-3.06 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.46-2.34 (1H, m), 2.34-1.94 (9H, m), 1.93-1.47 (12H, m), 1.45-1.27 (2H, m), 1.36 (6H, s).	432 (M+H) ⁺
10		δ: 7.77 (1H, s ancho), 5.34 (1H, s ancho), 5.15 (1H, s ancho), 3.60 (2H, s), 3.13-3.07 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.21-1.81 (14H, m), 1.73-1.55 (10H, m), 1.39-1.23 (2H, m), 1.30 (6H, s).	432 (M+H) ⁺

Ejemplo 11

5 N-[(exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilbenzofuran-3-carboxamida



10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (85 mg) se suspendió en diclorometano (1 ml) y a esto se le añadieron ácido 1-benzofuran-3-carboxílico (47 mg) y HATU (109 mg). Posteriormente, se añadió trietilamina (131 μl) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 18,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo/hexano de 25% a 65%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (57 mg).

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 8,11 (1H, s), 7,90-7,83 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,45-7,32 (3H, m), 6,04-5,94 (1H, m), 3,37 (2H, m) dd, J = 6,5, 6,5Hz, 3,20-3,12 (2H, m), 2,86 (2H, s), 2,06-1,85 (3H, m), 1,73-1,53 (4H, m), 1,51-1,37 (2H, m), 1,36 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 398 (M+H)⁺

20 Los Compuestos de los Ejemplos 12 a 99 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 11 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 4 a la Tabla 31.

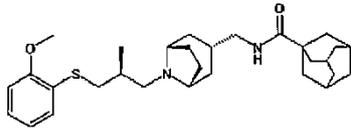
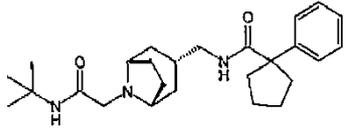
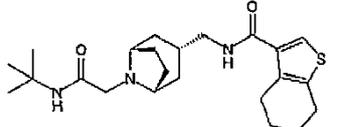
[Tabla 4]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
12		δ: 8.22 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 11.2, 1.5 Hz), 6.78-6.62 (1H, m), 5.28-5.12 (1H, m), 3.65-3.54 (2H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.0, 6.0 Hz), 3.23-3.10 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.05-1.82 (3H, m), 1.72-1.50 (4H, m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.30 (6H, s).	417 (M+H) ⁺
13		δ: 7.37-7.33 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 6.86-6.81 (1H, m), 6.23 (1H, s), 5.99-5.89 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.31-3.08 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J = 12.7, 8.0 Hz), 2.32-2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.98-1.74 (4H, m), 1.56-1.36 (6H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz).	457 (M+H) ⁺

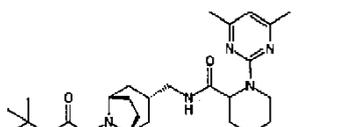
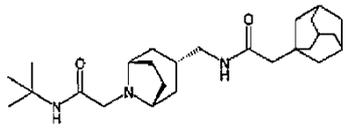
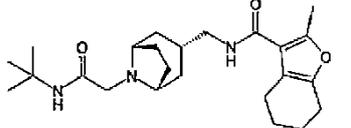
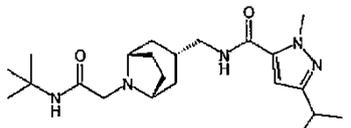
25

30

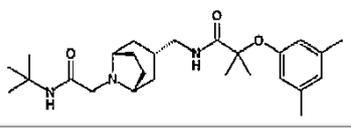
[Tabla 5]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
14		δ : 7.35 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.14 (1H, ddd, J = 8.0, 7.7, 1.7 Hz), 6.92 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 5.66-5.54 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J = 12.6, 4.5 Hz), 3.18-3.00 (4H, m), 2.61 (1H, dd, J = 12.6, 8.2 Hz), 2.33-2.17 (2H, m), 2.07-1.98 (3H, m), 1.93-1.64 (16H, m), 1.56-1.30 (6H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz).	497 (M+H) ⁺
15		δ : 7.43-7.21 (6H, m), 5.24-5.04 (1H, m), 3.08-2.93 (4H, m), 2.79 (2H, s), 2.52-2.37 (2H, m), 2.08-1.08 (15H, m), 1.35 (9H, s).	426 (M+H) ⁺
16		δ : 7.42 (1H, s ancho), 7.41 (1H, s), 6.02-5.82 (1H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 2.87-2.70 (8H, m), 2.00-1.52 (9H, m), 1.44-1.24 (2H, m), 1.36 (9H, s).	418 (M+H) ⁺

[Tabla 6]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
17		δ : 7.39 (1H, s ancho), 6.45-6.35 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.52-5.45 (1H, m), 4.88-4.77 (1H, m), 3.13-3.02 (4H, m), 2.91-2.84 (1H, m), 2.81 (2H, s), 2.43-2.33 (1H, m), 2.29 (6H, s), 1.96-1.80 (2H, m), 1.78-1.17 (12H, m), 1.36 (9H, s).	471 (M+H) ⁺
18		δ : 7.42 (1H, s ancho), 5.52-5.27 (1H, m), 3.17-3.05 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.02-1.50 (24H, m), 1.42-1.11 (2H, m), 1.37 (9H, s).	430 (M+H) ⁺
19		δ : 7.42 (1H, s ancho), 5.75-5.43 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.17-3.08 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.60-2.43 (4H, m), 2.52 (3H, s), 1.98-1.51 (11H, m), 1.44-1.28 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 (M+H) ⁺
20		δ : 7.45 (1H, s ancho), 6.30 (1H, s), 6.30-6.20 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.26 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.08 (2H, m), 3.02-2.89 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.02-1.80 (3H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.47-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	404 (M+H) ⁺

[Tabla 7]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
21		δ : 7.40 (1H, s ancho), 6.80-6.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.52 (2H, s), 3.20-3.05 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.27 (6H, s), 1.94-1.70 (3H, m), 1.58-1.24 (4H, m), 1.50 (6H, s), 1.37-1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s).	444(M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
22		δ: 7.37 (1H, s ancho), 7.32-7.13 (4H, m), 5.29-5.10 (1H, m), 3.07-2.92 (4H, m), 2.79 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.28-2.13 (2H, m), 2.05-1.75 (4H, m), 1.71-1.08 (13H, m), 1.35 (9H, s).	454 (M+H) ⁺
23		δ: 7.41 (1H, s ancho), 6.26 (1H, s), 6.17-6.03 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.98-1.75 (4H, m), 1.67-1.53 (3H, m), 1.44-1.25 (2H, m), 1.37 (9H, s).	376 (M+H) ⁺
24		δ: 7.96-7.80 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.52-7.23 (4H, m), 6.14-5.92 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.42-3.30 (2H, m), 3.28-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07-1.03 (9H, m), 1.35 (9H, s).	411 (M+H) ⁺

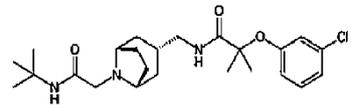
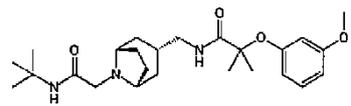
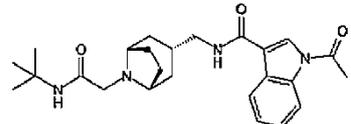
[Tabla 8]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
25		δ: 9.26 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 7.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.43 (1H, s ancho), 6.72-6.51 (1H, m), 3.48-3.32 (2H, m), 3.23-3.08 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.11-1.13 (9H, m), 1.36 (9H, s).	409 (M+H) ⁺
26		δ: 9.00 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 4.2 Hz), 7.42 (1H, s ancho), 6.44-6.28 (1H, m), 3.40 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.23-3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.10-1.82 (3H, m), 1.73-1.30 (6H, m), 1.36 (9H, s).	409 (M+H) ⁺
27		δ: 7.39 (1H, s ancho), 7.19-7.11 (2H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.75-6.66 (1H, m), 3.16 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 10.2, 8.0 Hz), 2.82 (2H, s), 2.00-1.72 (5H, m), 1.66-1.25 (6H, m), 1.52 (6H, s), 1.35 (9H, s).	524 (M+H) ⁺

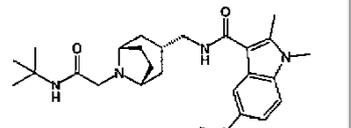
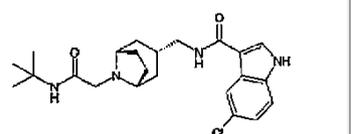
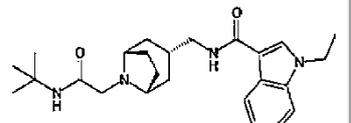
[Tabla 9]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
28		δ: 7.40 (1H, s ancho), 7.31-7.24 (2H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 6.94-6.87 (2H, m), 6.82-6.71 (1H, m), 3.17 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13-3.05 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.97-1.72 (4H, m), 1.58-1.47 (3H, m), 1.51 (6H, s), 1.38-1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 (M+H) ⁺
29		δ: 7.39 (1H, s ancho), 6.00 (1H, s), 5.71-5.62 (1H, m), 3.12-2.98 (4H, m), 2.81 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.20-2.03 (4H, m), 1.92-1.19 (15H, m), 1.36 (9H, s).	445 (M+H) ⁺
30		δ: 7.40 (1H, s ancho), 7.02-6.84 (4H, m), 6.84-6.75 (1H, m), 3.18 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.15-3.08 (2H, m), 2.83 (2H, s), 1.94-1.77 (3H, m), 1.59-1.49 (4H, m), 1.47 (6H, s), 1.39-1.29 (2H, m), 1.36 (9H, s).	434 (M+H) ⁺

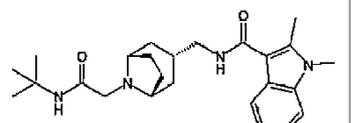
[Tabla 10]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
31		δ: 7.39 (1H, s ancho), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 8.2, 2.0, 1.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.2, 2.0 Hz), 6.80 (1H, ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz), 6.68-6.59 (1H, m), 3.17 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13-3.06 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.94-1.74 (3H, m), 1.60-1.46 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.37-1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s).	450 (M+H) ⁺
32		δ: 7.40 (1H, s ancho), 7.20-7.13 (1H, m), 6.75-6.66 (1H, m), 6.65-6.59 (1H, m), 6.52-6.45 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.16 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13-3.04 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.92-1.73 (3H, m), 1.57-1.45 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.37-1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s).	446 (M+H) ⁺
33		δ: 8.48 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.48-7.34 (3H, m), 6.16-6.02 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.13 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.06-1.85 (3H, m), 1.72-1.55 (4H, m), 1.50-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	439 (M+H) ⁺

[Tabla 11]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
34		δ: 7.50-6.56 (4H, m), 6.00-5.80 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.42-3.08 (4H, m), 2.85 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.05-1.12 (9H, m), 1.35 (9H, s).	455 (M+H) ⁺
35		δ: 8.86 (1H, s ancho), 7.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.75-7.73 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.7, 1.9 Hz), 5.99-5.84 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.04-1.85 (3H, m), 1.70-1.57 (4H, m), 1.48-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	431 (M+H) ⁺
36		δ: 7.93-7.77 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.48-7.22 (4H, m), 6.10-5.90 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.42-3.30 (2H, m), 3.20-3.07 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07-1.10 (12H, m), 1.35 (9H, s).	425 (M+H) ⁺

[Tabla 12]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
37		δ: 7.68-7.62 (1H, m), 7.45 (1H, s ancho), 7.37-7.31 (1H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 6.10-5.91 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.07-1.85 (3H, m), 1.75-1.38 (6H, m), 1.35 (9H, s).	425 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
38		δ: 6.26 (1H, s), 6.06-5.96 (1H, m), 4.10 (3H, s), 3.29-3.22 (4H, m), 3.13 (2H, s), 3.02-2.88 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.05-1.83 (3H, m), 1.62-1.44 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	418 (M+H) ⁺
39		δ: 7.30-7.24 (2H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 6.93-6.88 (2H, m), 6.78-6.69 (1H, m), 3.24-3.18 (2H, m), 3.15 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.10 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.00-1.72 (3H, m), 1.58-1.35 (6H, m), 1.51 (6H, s), 1.40 (9H, s).	430 (M+H) ⁺

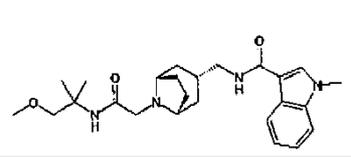
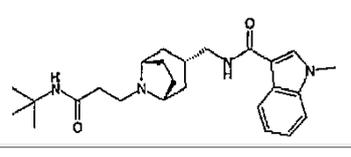
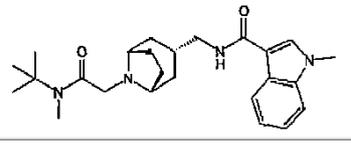
[Tabla 13]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
40		δ: 7.28-7.15 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.92-5.82 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.46-3.40 (2H, m), 3.31-3.21 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.16-1.90 (3H, m), 1.80-1.23 (6H, m), 1.37 (9H, s).	441 (M+H) ⁺
41		δ: 8.48 (1H, s ancho), 7.75-7.72 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.45 (1H, s ancho), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 6.03-5.92 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.73-1.38 (6H, m), 1.35 (9H, s).	411 (M+H) ⁺
42		δ: 8.50 (1H, s ancho), 7.79-7.75 (1H, m), 7.67-7.60 (1H, m), 7.44 (1H, s ancho), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 4.5 Hz), 7.08-6.99 (1H, m), 5.94-5.81 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.11 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.04-1.86 (3H, m), 1.73-1.38 (6H, m), 1.36 (9H, s).	415 (M+H) ⁺

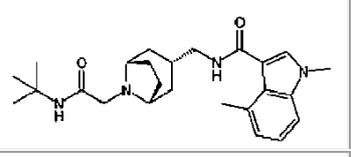
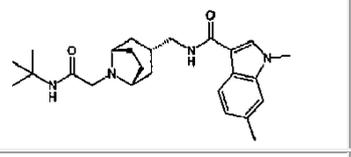
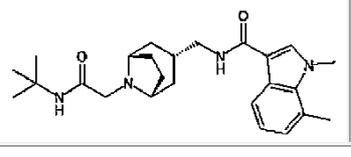
[Tabla 14]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
43		δ: 8.66 (1H, s ancho), 7.94-7.86 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.51-7.39 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.07-5.97 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.73-1.38 (6H, m), 1.36 (9H, s).	397 (M+H) ⁺
44		δ: 7.90-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, s ancho), 7.67 (1H, s), 7.42-7.24 (3H, m), 6.06-5.85 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.16-3.04 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.06-1.79 (3H, m), 1.71-1.36 (6H, m), 1.39 (3H, s), 0.78-0.61 (4H, m).	409 (M+H) ⁺
45		δ: 8.07 (1H, s ancho), 7.92-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.41-7.22 (3H, m), 6.08-5.88 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.06 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.07-1.05 (13H, m).	463 (M+H) ⁺

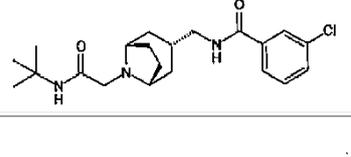
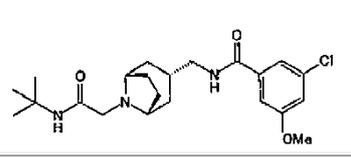
[Tabla 15]

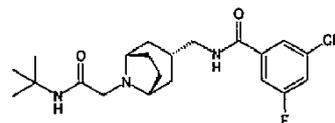
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
46		δ : 7.90-7.83 (1H, m), 7.74 (1H, s ancho), 7.67 (1H, s), 7.41-7.22 (3H, m), 6.02-5.87 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.40-3.32 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.20-3.11 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.06-1.81 (3H, m), 1.72-1.37 (6H, m), 1.35 (6H, s).	441(M+H) ⁺
47		δ : 8.77 (1H, s ancho), 7.91-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.41-7.24 (3H, m), 6.09-5.94 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38-3.27 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.22 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.13-1.26 (9H, m), 1.32 (9H, s).	425 (M+H) ⁺
48		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ : 8.12-8.04 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.45-7.38 (1H, m), 7.28-7.13 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.31-3.26 (2H, m), 3.25-3.17 (4H, m), 3.01 (3H, s), 2.13-1.89 (3H, m), 1.69-1.44 (6H, m), 1.41 (9H, s).	425 (M+H) ⁺

[Tabla 16]

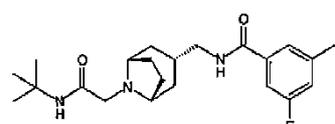
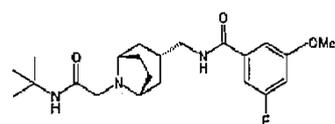
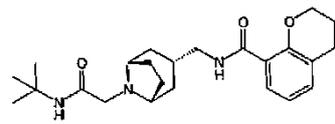
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
49		δ : 7.42 (1H, s ancho), 7.34 (1H, s), 7.23-7.14 (2H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 5.88-5.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.32 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.70-1.49 (4H, m), 1.47-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	425 (M+H) ⁺
50		δ : 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, s), 7.44 (1H, s ancho), 7.16 (1H, s), 7.13-7.08 (1H, m), 6.00-5.87 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.72-1.54 (4H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.35 (9H, s).	425 (M+H) ⁺
51		δ : 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, s ancho), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.97-5.88 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.78 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.72-1.50 (4H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	425 (M+H) ⁺

[Tabla 17]

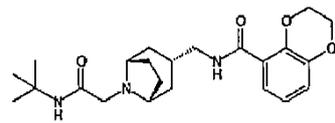
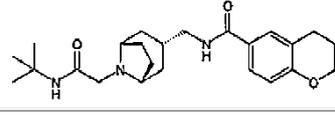
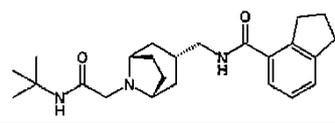
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
52		δ : 7.75-7.72 (1H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 7.51-7.34 (3H, m), 6.21-6.12 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.04-1.86 (3H, m), 1.68-1.56 (4H, m), 1.46-1.30 (2H, m), 1.36 (9H, s).	392(M+H) ⁺
53		δ : 7.43 (1H, s ancho), 7.26-7.21 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.42-6.31 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.10 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.01-1.75 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	422 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
54		δ: 7.53-7.50 (1H, m), 7.46-7.36 (2H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.40-6.30 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.04-1.82 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	410 (M+H) ⁺

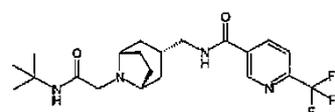
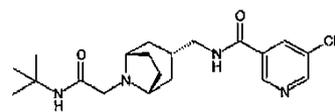
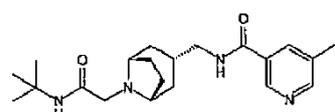
[Tabla 18]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
55		δ: 7.43 (1H, s ancho), 7.35-7.30 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 6.27-6.17 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.01-1.82 (3H, m), 1.67-1.55 (4H, m), 1.44-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	390 (M+H) ⁺
56		δ: 7.43 (1H, s ancho), 7.14-7.11 (1H, m), 7.03-6.97 (1H, m), 6.74 (1H, ddd, J = 10.2, 2.3, 2.3 Hz), 6.33-6.23 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.04-1.87 (3H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.36 (9H, s).	406 (M+H) ⁺
57		δ: 8.07-7.90 (2H, m), 7.47 (1H, s ancho), 7.18-7.12 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 4.38-4.31 (2H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.07 (2H, m), 2.90-2.83 (4H, m), 2.19-1.80 (6H, m), 1.72-1.52 (3H, m), 1.47-1.29 (2H, m), 1.36 (9H, s).	414 (M+H) ⁺

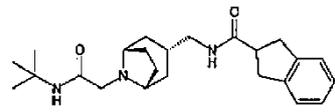
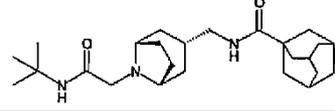
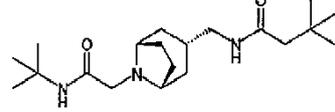
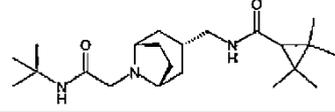
[Tabla 19]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
58		δ: 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 7.45 (1H, s ancho), 7.01-6.91 (2H, m), 4.46-4.41 (2H, m), 4.35-4.30 (2H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.04-1.89 (4H, m), 1.69-1.54 (3H, m), 1.48-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 (M+H) ⁺
59		δ: 7.56-7.38 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.22-6.10 (1H, m), 4.26-4.17 (2H, m), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.06 (2H, m), 2.89-2.76 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.07-1.78 (6H, m), 1.69-1.52 (3H, m), 1.46-1.30 (2H, m), 1.36 (9H, s).	414 (M+H) ⁺
60		δ: 7.64-7.58 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.44 (1H, s ancho), 7.30-7.22 (1H, m), 6.19-6.00 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.09 (2H, m), 2.94 (4H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.89-2.81 (2H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 2.00-1.83 (3H, m), 1.71-1.52 (4H, m), 1.49-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398 (M+H) ⁺

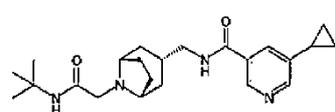
[Tabla 20]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
61		δ: 9.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, s ancho), 6.48-6.33 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.06-1.85 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.48-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	427 (M+H) ⁺
62		δ: 8.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 2.2, 2.1 Hz), 7.39 (1H, s ancho), 6.33-6.22 (1H, m), 3.35 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.67-1.58 (4H, m), 1.46-1.35 (2H, m), 1.37 (9H, s).	393 (M+H) ⁺
63		δ: 8.75-8.71 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 7.95-7.90 (1H, m), 7.40 (1H, s ancho), 6.20-6.10 (1H, m), 3.35 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.43-2.38 (3H, m), 2.05-1.85 (3H, m), 1.70-1.53 (4H, m), 1.45-1.37 (2H, m), 1.37 (9H, s).	373 (M+H) ⁺

[Tabla 21]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
64		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ: 8.15-8.00 (1H, m), 7.20-7.06 (4H, m), 4.06-3.91 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.28-3.03 (7H, m), 2.30-2.08 (3H, m), 2.07-1.97 (2H, m), 1.96-1.85 (2H, m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398(M+H) ⁺
65		δ: 7.41 (1H, s ancho), 5.67-5.57 (1H, m), 3.16-3.07 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.09-2.00 (3H, m), 1.97-1.62 (15H, m), 1.61-1.48 (4H, m), 1.40-1.25 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 (M+H) ⁺
66		δ: 7.40 (1H, s ancho), 5.44-5.30 (1H, m), 3.18-3.06 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.04 (2H, s), 1.98-1.72 (3H, m), 1.66-1.53 (4H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.04 (9H, s).	352 (M+H) ⁺
67		δ: 7.43 (1H, s ancho), 5.49-5.35 (1H, m), 3.15-3.06 (4H, m), 2.84 (2H, s), 1.98-1.69 (3H, m), 1.64-1.49 (4H, m), 1.43-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, s), 1.15 (6H, s), 0.82 (1H, s).	378 (M+H) ⁺

[Tabla 22]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
68		δ: 8.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 2.2, 2.2 Hz), 7.40 (1H, s ancho), 6.25-6.14 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.87 (4H, m), 1.68-1.55 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.12-1.03 (2H, m), 0.84-0.76 (2H, m).	399 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
69		δ: 7.41 (1H, s ancho), 6.28 (1H, s), 6.06-5.91 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.26 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 1.99-1.84 (3H, m), 1.69-1.54 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.30 (9H, s).	418 (M+H) ⁺
70		δ: 8.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 2.8, 1.6 Hz), 7.39 (1H, s ancho), 6.32-6.22 (1H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.9 Hz), 3.36 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.02-1.89 (3H, m), 1.68-1.55 (4H, m), 1.47-1.35 (2H, m), 1.37 (9H, s).	457 (M+H) ⁺

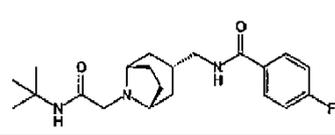
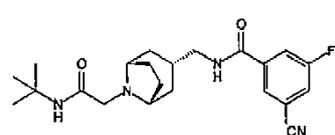
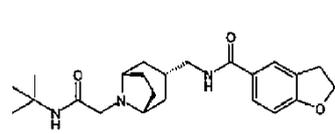
[Tabla 23]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
71		δ: 7.41 (1H, s ancho), 5.57-5.35 (1H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.19-2.10 (2H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.62-1.48 (6H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.90 (9H, s).	366 (M+H) ⁺
72		δ: 7.43 (1H, s ancho), 7.15-7.10 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 6.22-6.11 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.02-1.84 (3H, m), 1.75-1.58 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 (M+H) ⁺
73		δ: 7.91 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, s ancho), 5.98-5.88 (1H, m), 4.58-4.43 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.10 (2H, m), 2.84 (2H, s), 1.99-1.82 (3H, m), 1.68-1.52 (4H, m), 1.51 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.34 (2H, m), 1.36 (9H, s).	390 (M+H) ⁺
74		δ: 7.40 (1H, s ancho), 5.57-5.48 (1H, m), 3.15-3.06 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.14-1.94 (1H, m), 1.94-1.07 (19H, m), 1.35 (9H, s).	364 (M+H) ⁺

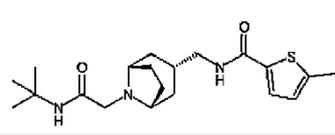
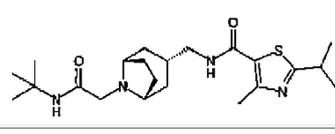
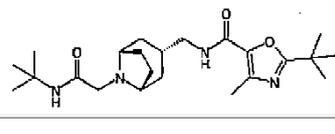
[Tabla 24]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
75		δ: 7.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.54-7.37 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.73-6.63 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.08-1.87 (3H, m), 1.76-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398(M+H) ⁺
76		δ: 7.64-7.59 (1H, m), 7.50-7.38 (3H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 6.74-6.63 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.73-1.55 (4H, m), 1.50-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	412 (M+H) ⁺
77		δ: 7.73-7.65 (2H, m), 7.45-7.36 (3H, m), 6.19-6.09 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.83 (3H, m), 1.70-1.51 (4H, m), 1.46-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	392 (M+H) ⁺

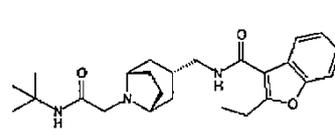
[Tabla 25]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
78		δ: 7.81-7.69 (2H, m), 7.41 (1H, s ancho), 7.18-7.04 (2H, m), 6.17-6.04 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.01-1.84 (3H, m), 1.70-1.51 (4H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	376 (M+H) ⁺
79		δ: 7.83-7.78 (1H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 7.37 (1H, s ancho), 6.33-6.04 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.03-1.86 (3H, m), 1.71-1.51 (4H, m), 1.47-1.39 (2H, m), 1.37 (9H, s).	401 (M+H) ⁺
80		δ: 7.69-7.64 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.42 (1H, s ancho), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.09-5.95 (1H, m), 4.64 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.24 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.01-1.84 (3H, m), 1.69-1.50 (4H, m), 1.45-1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	400 (M+H) ⁺

[Tabla 26]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
81		δ: 7.42 (1H, s ancho), 7.32-7.27 (1H, m), 6.75-6.71 (1H, m), 5.90-5.81 (1H, m), 3.28 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.52-2.49 (3H, m), 1.97-1.83 (3H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	378 (M+H) ⁺
82		δ: 7.39 (1H, s ancho), 5.77-5.64 (1H, m), 3.32-3.20 (3H, m), 3.19-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.00-1.84 (3H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.44-1.32 (2H, m), 1.38 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.36 (9H, s).	421 (M+H) ⁺
83		δ: 7.42 (1H, s ancho), 6.18-6.07 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.01-1.82 (3H, m), 1.68-1.54 (4H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 (9H, s).	419 (M+H) ⁺

[Tabla 27]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
84		δ: 7.62-7.54 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.41 (1H, s ancho), 7.33-7.27 (2H, m), 5.99-5.89 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.12 (2H, m), 3.15 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, s), 2.02-1.87 (3H, m), 1.74-1.42 (6H, m), 1.39-1.34 (3H, m), 1.36 (9H, s).	426 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
85		δ: 7.64-7.53 (1H, m), 7.51-7.35 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 5.98-5.92 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.06-1.85 (3H, m), 1.75-1.43 (6H, m), 1.36 (9H, s).	412 (M+H) ⁺
86		δ: 7.40 (1H, s ancho), 7.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 5.95-5.78 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.22-3.11 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.08-1.85 (3H, m), 1.74-1.51 (4H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.35 (9H, s).	442 (M+H) ⁺

[Tabla 28]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
87		δ: 8.19-8.06 (1H, m), 7.42 (1H, s ancho), 7.05-6.96 (1H, m), 6.91-6.81 (1H, m), 6.73-6.60 (1H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.19-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.04-1.85 (3H, m), 1.70-1.52 (4H, m), 1.48-1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	394 (M+H) ⁺
88		δ: 7.40 (1H, s ancho), 5.79-5.59 (1H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 3.19-3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.00-1.80 (3H, m), 1.67-1.52 (4H, m), 1.44-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	393 (M+H) ⁺
89		δ: 8.12 (1H, s), 7.91-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s ancho), 7.60-7.52 (1H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 6.09-5.91 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.05 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.07-1.82 (3H, m), 1.73-1.52 (4H, m), 1.52-1.40 (2H, m), 1.40 (3H, s), 0.81-0.62 (4H, m).	396 (M+H) ⁺

[Tabla 29]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
90		δ: 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, s ancho), 7.91-7.84 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 6.08-5.94 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.22-3.11 (2H, m), 2.97 (2H, s), 2.11-1.84 (3H, m), 1.75-1.53 (4H, m), 1.53-1.39 (2H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.19-1.10 (2H, m).	450 (M+H) ⁺
91		δ: 8.11 (1H, s), 7.92-7.83 (1H, m), 7.72 (1H, s ancho), 7.61-7.50 (1H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 6.05-5.94 (1H, m), 3.42-3.31 (7H, m), 3.22-3.12 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.07-1.86 (3H, m), 1.72-1.54 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.36 (6H, s).	428 (M+H) ⁺
92		δ: 8.11 (1H, s), 7.90-7.82 (1H, m), 7.72 (1H, s ancho), 7.59-7.53 (1H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 6.07-5.88 (1H, m), 5.21 (1H, s ancho), 3.64-3.56 (2H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.11 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.08-1.87 (3H, m), 1.74-1.59 (4H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.29 (6H, s).	414 (M+H) ⁺

[Tabla 30]

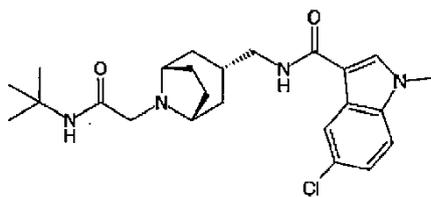
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
93		δ: 8.65 (1H, s ancho), 8.11 (1H, s), 7.91-7.83 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 6.13-5.94 (1H, m), 3.40-3.28 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.12-1.89 (3H, m), 1.74-1.54 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.32 (9H, s).	412 (M+H) ⁺
94		δ: 8.12 (1H, s), 7.90-7.85 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 6.08-5.95 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.32-3.25 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.06-1.91 (3H, m), 1.65-1.52 (6H, m), 1.41 (9H, s).	412 (M+H) ⁺
95		δ: 8.03 (1H, s ancho), 5.67-5.51 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.08 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.60-2.47 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.99-1.73 (7H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.46-1.30 (4H, m), 1.19-1.08 (2H, m).	468 (M+H) ⁺

[Tabla 31]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI+APCI MS
96		δ: 8.04 (1H, s ancho), 7.16-7.06 (2H, m), 6.89-6.83 (1H, m), 6.21-6.05 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.33 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.08 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.08-1.80 (3H, m), 1.72-1.51 (4H, m), 1.51-1.29 (4H, m), 1.20-1.08 (2H, m).	454 (M+H) ⁺
97		δ: 7.39 (1H, s ancho), 5.73-5.60 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.53-3.34 (2H, m), 3.34-3.04 (4H, m), 2.57-2.46 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.14-1.36 (13H, m), 1.30 (6H, s).	432 (M+H) ⁺
98		δ: 7.61 (1H, s ancho), 7.41 (1H, s), 5.96-5.85 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.32-3.18 (4H, m), 3.06-2.95 (2H, m), 2.86-2.70 (4H, m), 2.06-1.53 (11H, m), 1.50-1.36 (2H, m), 1.30 (6H, s).	434 (M+H) ⁺
99		δ: 7.69 (1H, s ancho), 6.82-6.73 (1H, m), 6.73-6.69 (1H, m), 6.55-6.50 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.17 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.16-3.09 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.27 (6H, s), 1.98-1.76 (3H, m), 1.67-1.46 (4H, m), 1.50 (6H, s), 1.40-1.31 (2H, m), 1.29 (6H, s).	460 (M+H) ⁺

5 Ejemplo 100

N-[(exo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl]metil-5-cloro-1-metil-1H-indol-3-carboxamida



10

El compuesto del Ejemplo 35 (50 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y a esto se le añadieron carbonato de cesio (95 mg) y yoduro de metilo (13 μL). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, se extrajo con acetato de etilo y a continuación la capa orgánica se lavó con salmuera

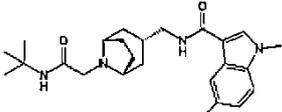
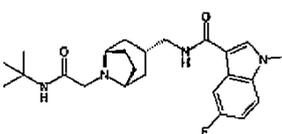
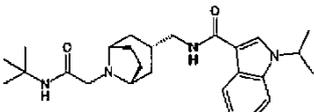
saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo/hexano de 5% a 40%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,94-7,92 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,44 (1H, s ancho), 7,37-7,20 (2H, m), 5,91-5,76 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,36 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4\text{Hz}$), 3,18-3,12 (2H, m), 2,85 (2H, s), 2,05-1,82 (3H, m), 1,71-1,35 (6H, m), 1,36 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

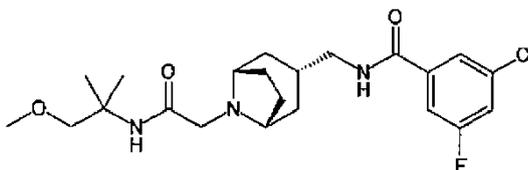
Los Compuestos de los Ejemplos 101 a 103 producidos por el método similar al del Ejemplo 100 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 32.

[Tabla 32]

Ej.	Fórmula estructural	RMN ^1H (CDCl_3)	ESI+APCI MS
101		δ : 7.69-7.65 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.45 (1H, s ancho), 7.28-7.22 (1H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 6.01-5.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.37 (2H, dd, $J = 6.4, 6.4\text{ Hz}$), 3.19-3.10 (2H, m), 2.89-2.82 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.74-1.54 (4H, m), 1.50-1.37 (2H, m), 1.35 (9H, s).	425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
102		δ : 7.71-7.57 (2H, m), 7.47 (1H, s ancho), 7.31-7.25 (1H, m), 7.09-7.00 (1H, m), 5.97-5.72 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.37 (2H, dd, $J = 6.3, 6.3\text{ Hz}$), 3.24-2.82 (4H, m), 2.07-1.79 (3H, m), 1.74-1.26 (6H, m), 1.36 (9H, s).	429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
103		δ : 7.95-7.77 (2H, m), 7.53-7.17 (4H, m), 6.12-5.89 (1H, m), 4.82-4.52 (1H, m), 3.44-3.29 (2H, m), 3.21-3.04 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07-1.25 (9H, m), 1.56 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.35 (9H, s).	439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 104

3-Cloro-5-fluoro-N-[(exo)-8-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)carbamoil]metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il] metilbenzamida



El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 (100 mg) se disolvió en dioxano (3 ml) y a esto se le añadieron 2-cloro-N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)acetamida (61 mg) y DBU (126 μl). La mezcla se agitó durante 4 horas calentando a 40°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 15%), para producir el compuesto del título (83 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,70 (1H, s ancho), 7,52-7,47 (1H, m), 7,41-7,34 (1H, m), 7,29-7,19 (1H, m), 6,14-6,02 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,31 (2H, dd, $J = 6,3, 6,3\text{Hz}$), 3,21-3,10 (2H, m), 2,87 (2H, s), 2,01-1,84 (3H, m), 1,68-1,50 (4H, m), 1,50-1,39 (2H, m), 1,36 (6H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Los Compuestos de los Ejemplos 105 a 119 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 104 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 33 a la Tabla 38.

[Tabla 33]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
105		δ: 7.89-7.84 (1H, m), 7.75 (1H, s ancho), 7.68 (1H, s), 7.41-7.26 (3H, m), 6.02-5.89 (1H, m), 5.35-5.21 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.61-3.56 (2H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.05-1.82 (3H, m), 1.75-1.38 (6H, m), 1.27 (6H, s).	427 (M+H) ⁺
106		δ: 9.97 (1H, s ancho), 7.54-7.50 (1H, m), 7.42-7.35 (1H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.33-6.15 (1H, m), 3.38-3.24 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.29 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.11-1.84 (3H, m), 1.74-1.55 (4H, m), 1.45-1.31 (2H, m), 1.28-1.18 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m).	476 (M+H) ⁺
107		δ: 7.42 (1H, s ancho), 5.63-5.51 (1H, m), 3.21-3.09 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.69-2.60 (1H, m), 2.38-2.27 (2H, m), 2.05-1.71 (9H, m), 1.70-1.49 (8H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s).	402 (M+H) ⁺

[Tabla 34]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
108		RMN H ¹ (CD ₃ OD) δ: 7.77-7.56 (1H, m), 6.61-6.59 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.15 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 2.64-2.56 (1H, m), 2.34-1.55 (21H, m), 1.29 (6H, s).	418 (M+H) ⁺
109		δ: 7.83 (1H, s ancho), 5.61-5.50 (1H, m), 5.28 (1H, s ancho), 3.67 (2H, s), 3.19-3.09 (4H, m), 2.91 (2H, s), 2.70-2.59 (1H, m), 2.39-2.25 (2H, m), 2.03-1.46 (25H, m), 1.40-1.25 (2H, m).	444 (M+H) ⁺
110		δ: 7.79 (1H, s ancho), 7.75-7.72 (1H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 6.31-6.10 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.23-3.14 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.05-1.82 (3H, m), 1.77-1.54 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.50-1.35 (2H, m).	406 (M+H) ⁺

[Tabla 35]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
111		δ: 7.79 (1H, s ancho), 7.54-7.36 (3H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.26-6.16 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.23-3.12 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.06-1.82 (3H, m), 1.76-1.55 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.51-1.36 (2H, m).	390 (M+H) ⁺
112		δ: 7.77 (1H, s ancho), 7.52-7.48 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.22-6.07 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.22-3.14 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.01-1.84 (3H, m), 1.72-1.52 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.51-1.34 (2H, m).	424 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
113		δ: 7.55-7.35 (4H, m), 7.24-7.15 (1H, m), 6.22-6.10 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.70-1.53 (4H, m), 1.48-1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	376 (M+H) ⁺

[Tabla 36]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
114		δ: 8.02 (1H, s ancho), 7.53-7.47 (1H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 7.29-7.19 (1H, m), 6.17-6.05 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.21-3.09 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.02-1.85 (3H, m), 1.70-1.49 (4H, m), 1.49-1.29 (4H, m), 1.20-1.07 (2H, m).	462 (M+H) ⁺
115		δ: 7.66 (1H, s ancho), 7.57-7.47 (1H, m), 7.43-7.34 (1H, m), 7.29-7.16 (1H, m), 6.30-6.13 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.05 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.07-1.81 (3H, m), 1.76-1.50 (4H, m), 1.50-1.32 (2H, m), 1.39 (3H, s), 0.85-0.60 (4H, m).	408 (M+H) ⁺

5

[Tabla 37]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
116		δ: 7.70 (1H, s ancho), 7.52-7.48 (1H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 6.17-6.03 (1H, m), 5.26-5.07 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.33 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.09 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.04-1.83 (3H, m), 1.71-1.47 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.30 (6H, s).	426 (M+H) ⁺
117		δ: 7.53-7.48 (1H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.22-6.06 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.71-3.64 (2H, m), 3.37 (2H, s), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.26-3.19 (2H, m), 3.12 (2H, s), 2.05-1.86 (3H, m), 1.72-1.36 (6H, m), 1.42 (6H, s).	452 (M+H) ⁺

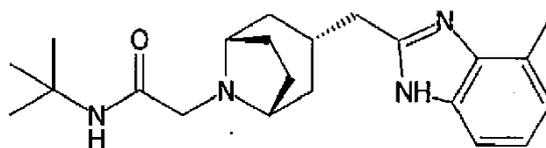
[Tabla 38]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
118		δ: 7.67-7.60 (1H, m), 7.55-7.47 (1H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 6.88-6.66 (1H, m), 3.65-3.48 (2H, m), 3.43-3.30 (4H, m), 2.98 (3H, s), 2.24-1.97 (3H, m), 1.97-1.75 (2H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.41 (9H, s).	424 (M+H) ⁺
119		δ: 7.92-7.81 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.43-7.24 (3H, m), 6.01-5.93 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.42-3.32 (5H, m), 3.16-3.09 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.06-1.84 (3H, m), 1.71-1.54 (4H, m), 1.52-1.38 (2H, m), 0.90-0.78 (4H, m).	439 (M+H) ⁺

Ejemplo 120

10

N-terc-butil-2-[(exo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida



El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (150 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y a esto se le añadieron 2,3-diaminotolueno (60 mg) y PyBOP (269 mg). Posteriormente, se añadió trietilamina (262 μ L) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 15%), y de este modo se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto así obtenido se disolvió en ácido acético (2 ml) y la solución se agitó durante 4 horas calentando a 80°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo y la mezcla se lavó con cloroformo. Se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la capa acuosa para ajustar la capa acuosa a un pH de 10 a 11, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 10%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (118 mg).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 9,25 (1H, s ancho), 7,65-7,18 (2H, m), 7,17-7,08 (1H, m), 7,06-6,98 (1H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 2,85 (2H, m) s), 2,76 (2H, d, J = 7,1Hz), 2,70-2,48 (3H, m), 2,31-2,10 (1H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,71-1,52 (4H, m), 1,52-1,23 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 369 (M+H)⁺

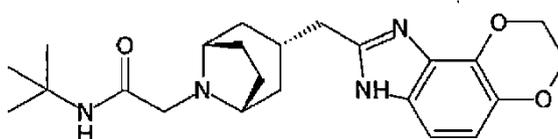
Los Compuestos de los Ejemplos 121 y 122 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 120 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 39.

[Tabla 39]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H^1 ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
121		δ : 9.03-8.79 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 7.03-6.56 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.18-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.30-2.07 (1H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 1.69-1.40 (6H, m), 1.36 (9H, s).	403(M+H) ⁺
122		δ : 9.12-8.85 (1H, m), 7.54-6.85 (3H, m), 4.30-3.82 (6H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.33-2.10 (1H, m), 1.96-1.23 (8H, m), 1.36 (9H, s).	415 (M+H) ⁺

Ejemplo 123

N-terc-butyl-2-[(exo)-3-(5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida



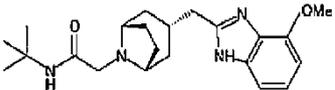
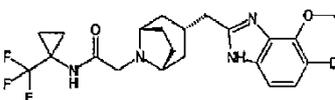
El compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (230 mg) se disolvió en dioxano (3 ml) y a esto se le añadieron 2-cloro-N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)acetamida (97 mg) y DBU (296 μ L). La mezcla se agitó durante 4 horas calentando a 40°C, y a continuación se agitó durante otras 4 horas calentando a 50°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 2% a 20%), para producir el compuesto del título (203 mg).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 9-15-8,92 (1H, m), 7,44 (1H, s ancho), 7,21-6,74 (2H, m), 4,45-4,27 (4H, m), 3,13-3,04 (2H, m),

2,85 (2H, s), 2,72 (2H, d, J = 7,1Hz), 2,31-2,07 (1H, m), 1,94-1,78 (2H, m), 1,67-1,38 (6H, m), 1,36 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 413 (M+H)⁺

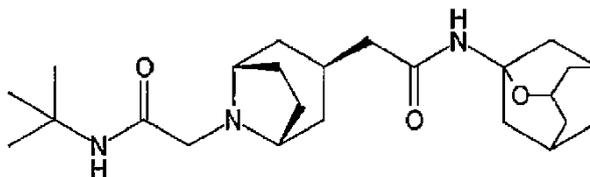
5 Los Compuestos de los Ejemplos 124 y 125 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 123 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 40.

[Tabla 40]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
124		δ: 9.57-9.19 (1H, m), 7.53-6.95 (3H, m), 6.73-6.62 (1H, m), 4.04-3.90 (3H, m), 3.14-3.03 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.28-2.12 (1H, m), 1.96-1.77 (2H, m), 1.74-1.22 (6H, m), 1.36 (9H, s).	385 (M+H) ⁺
125		δ: 8.88 (1H, s ancho), 8.05 (1H, s ancho), 7.24-6.70 (2H, m), 4.50-4.25 (4H, m), 3.16-3.02 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.38-2.10 (1H, m), 1.97-1.77 (2H, m), 1.74-1.52 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.38-1.30 (2H, m), 1.20-1.09 (2H, m).	465 (M+H) ⁺

10 Ejemplo 126

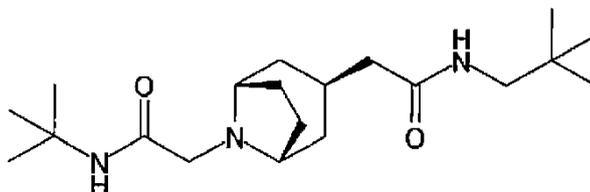
2-[(endo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(2-oxadamantan-1-il)acetamida



15 El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (4,08 g) se suspendió en acetonitrilo (51 ml) y a esto se le añadió 1-oxadamantanoamina (2,31 g) y PyBOP (7,33 g). Posteriormente, se añadió trietilamina (8,93 ml) a la mezcla enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió acetonitrilo a un residuo así obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente, se recogió un precipitado por filtración y se lavó con acetonitrilo, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (4,54 g).
20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,46 (1H, s ancho), 5,62-5,45 (1H, m), 4,30-4,13 (1H, m), 3,14-3,02 (2H, m), 2,82 (2H, s), 2,42-2,05 (9H, m), 2,06-1,52 (12H, m), 1,43-1,30 (2H, m), 1,36 (9H, s).
25 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 418 (M+H)⁺

Ejemplo 127

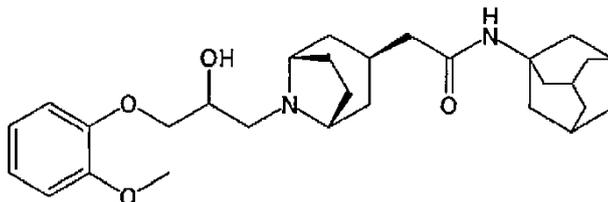
30 2-[(endo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida



35 El compuesto del título (23 mg) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 126, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (100 mg) y neopentilamina (57 mg).
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,45 (1H, s ancho), 5,46-5,34 (1H, m), 3,14-3,04 (4H, m), 2,82 (2H, s), 2,39-2,27 (3H, m), 2,23-2,06 (2H, m), 2,06-1,88 (2H, m), 1,69-1,55 (2H, m), 1,42-1,32 (2H, m), 1,37 (9H, s), 0,91 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 352 (M+H)⁺

Ejemplo 128

5 N-(Adamantan-1-il)-2-[(endo)-8-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetamida

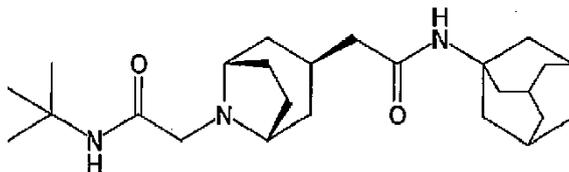


10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 20 (150 mg) se disolvió en un líquido mixto 1:1 (2 ml) de acetonitrilo y agua, y a esto se le añadieron 1,2-epoxi-3-(2-metoxifenoxi) propano (65 mg) y carbonato de potasio. (124 mg). La mezcla se agitó durante 4 horas calentando a 70°C, y a continuación la mezcla se calentó durante 10 minutos a 140°C en un aparato de reacción de microondas. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, metanol/cloroformo de 2% a 5%), y de este modo se

15 obtuvo el compuesto del título (50 mg).
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,02-6,83 (4H, m), 5,04 (1H, s ancho), 4,12-3,93 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,25-3,12 (2H, m), 2,63 (1H, dd, J = 12,7, 3,9 Hz), 2,47-1,49 (25H, m), 1,39-1,24 (2H, m).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 483 (M+H) $^+$

Ejemplo 129

20 N-(Adamantan-1-il)-2-[(endo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]acetamida



25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 21 (100 mg) se suspendió en dioxano (3 ml) y a esto se le añadieron 2-cloro-N-terc-butylacetamida (53 mg) y DBU (220 μl). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo de 3% a 8%), para producir el

30 compuesto del título (90 mg).
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,46 (1H, s ancho), 5,06 (1H, s ancho), 3,12-3,04 (2H, m), 2,81 (2H, s), 2,33-2,03 (7H, m), 2,02-1,89 (7H, m), 1,72-1,56 (10H, m), 1,37-1,29 (2H, m), 1,37 (9H, s).
 ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 416 (M+H) $^+$

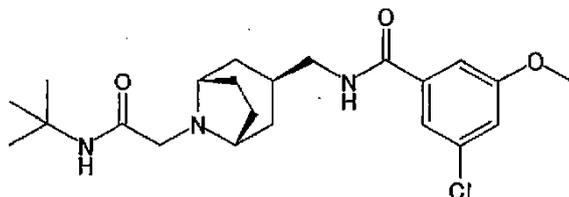
35 Los Compuestos de los Ejemplos 130 y 131 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 129 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 41.

[Tabla 41]

Ej.	Fórmula estructural	RMN ^1H (CDCl_3)	ESI+APCI MS
130		δ : 8.76 (1H, s ancho), 5.05 (1H, s ancho), 3.29-3.16 (2H, m), 2.55 (2H, dd, J = 5.8, 5.8 Hz), 2.35-2.18 (5H, m), 2.18-2.03 (5H, m), 2.02-1.93 (8H, m), 1.71-1.57 (8H, m), 1.43-1.35 (2H, m), 1.34 (9H, s).	430(M+H) $^+$
131		δ : 7.47 (1H, s ancho), 5.55 (1H, s ancho), 3.17-3.01 (2H, m), 2.81 (2H, s), 2.43-2.37 (1H, m), 2.34-2.20 (5H, m), 2.18-1.92 (8H, m), 1.90-1.82 (2H, m), 1.69-1.51 (6H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 (M+H) $^+$

Ejemplo 132

N-[(endo)-8-(terc-butylcarbamoyl)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-3-cloro-5-metoxibenzamida



5

El compuesto del Ejemplo de Referencia 23 (70 mg) se suspendió en diclorometano (1 ml) y a esto se le añadieron ácido 3-cloro-5-metoxibenzoico (44 mg) y HATU (90 mg). Posteriormente, se añadió trietilamina (108 μ l) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con cloroformo. Posteriormente, la alcalinidad de la capa acuosa se ajustó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 mol/L y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo/hexano de 25% a 50%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (54 mg).

10

15

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,43 (1H, s ancho), 7,30-7,20 (2H, m), 7,05-6,99 (1H, m), 6,12-6,00 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,59-3,46 (2H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 2,86 (2H, s), 2,14-1,87 (5H, m), 1,87-1,73 (2H, m), 1,55-1,43 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 422 (M+H)⁺

20 Los Compuestos de los Ejemplos 133 a 143 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 132 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 42 a la Tabla 45.

[Tabla 42]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H^1 ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
133		δ : 8.11 (1H, s), 7.90-7.85 (1H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.44 (1H, s ancho), 7.42-7.32 (2H, m), 6.07-5.90 (1H, m), 3.58 (2H, dd, J = 7.8, 6.1 Hz), 3.18-3.04 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.14-1.90 (5H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.37 (9H, s).	398 (M+H) ⁺
134		δ : 7.91-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.47 (1H, s ancho), 7.41-7.22 (3H, m), 6.03-5.84 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.59 (2H, dd, J = 7.5, 6.2 Hz), 3.15-3.04 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.14-1.78 (7H, m), 1.63-1.49 (2H, m), 1.37 (9H, s).	411 (M+H) ⁺

25

[Tabla 43]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H^1 ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
135		δ : 7.42 (1H, s ancho), 6.45-6.36 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.55-5.48 (1H, m), 4.90-4.77 (1H, m), 3.38-3.22 (2H, m), 3.12-2.98 (2H, m), 2.92-2.80 (1H, m), 2.82 (2H, s), 2.46-2.32 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.02-1.19 (14H, m), 1.35 (9H, s).	471(M+H) ⁺
136		δ : 7.44 (1H, s ancho), 5.63-5.47 (1H, m), 3.46 (2H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 3.15-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.57-2.48 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.10-1.72 (11H, m), 1.63-1.30 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
137		δ: 7.41 (1H, s ancho), 6.27 (1H, s), 6.00-5.90 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.47 (2H, dd, J = 8.0, 6.3 Hz), 3.17-3.05 (2H, m), 3.04-2.89 (1H, m), 2.86 (2H, s), 2.11-1.72 (7H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	404 (M+H) ⁺

[Tabla 44]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
138		δ: 7.43 (1H, s ancho), 6.80-6.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.52 (2H, s), 3.38 (2H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 3.12-3.02 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.27 (6H, s), 2.07-1.72 (7H, m), 1.51 (6H, s), 1.47-1.31 (2H, m), 1.36 (9H, s).	444(M+H) ⁺
139		δ: 7.45 (1H, s), 5.62-5.32 (1H, m), 3.48-3.20 (2H, m), 3.20-2.96 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.16-1.50 (24H, m), 1.49-1.19 (2H, m), 1.36 (9H, s).	430 (M+H) ⁺
140		δ: 7.37 (1H, s ancho), 5.64-5.53 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 8.2, 6.2 Hz), 3.25-3.09 (2H, m), 2.95 (2H, s ancho), 2.70-2.57 (1H, m), 2.38-2.26 (2H, m), 2.12-1.71 (13H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 (M+H) ⁺

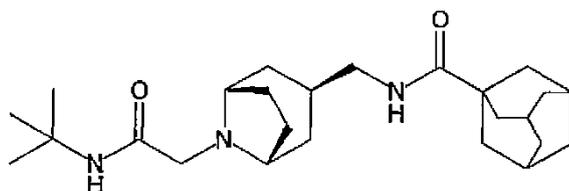
[Tabla 45]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
141		δ: 7.55-7.49 (1H, m), 7.45-7.34 (2H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 6.22-6.03 (1H, m), 3.53 (2H, dd, J = 6.9, 6.9 Hz), 3.16-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.14-1.91 (5H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.53-1.41 (2H, m), 1.37 (9H, s).	410(M+H) ⁺
142		δ: 7.62 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, s ancho), 6.13-6.00 (1H, m), 3.59-3.46 (2H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.12-1.90 (5H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.37 (9H, s).	426 (M+H) ⁺
143		δ: 7.76-7.72 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.51-7.33 (3H, m), 6.17-6.06 (1H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.16-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.15-1.87 (5H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 1.37 (9H, s).	392 (M+H) ⁺

5

Ejemplo 144

N-[(endo)-8-(terc-butylcarbamoi)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metilamina-1-carboxamida



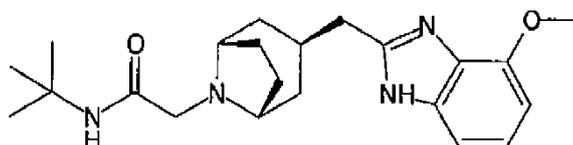
El compuesto del título (105 mg) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 129, utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 27 (120 mg).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7.45 (1H, s ancho), 5.71-5.60 (1H, m), 3.36-3.28 (2H, m), 3.16-2.99 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.13-1.89 (7H, m), 1.88-1.63 (15H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.36 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 145

10

N-terc-butil-2-[(endo)-3-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida



- 15 El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (500 mg) se suspendió en acetonitrilo (6 ml) y a esto se le añadió dihidrocloruro de 1,2-diamino-3-metoxibenceno (348 mg). Posteriormente, se añadieron PyBOP (898 mg) y trietilamina (929 μl) a la mezcla enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Posteriormente, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo de 0% a 15%), y de este modo se obtuvo un producto bruto.

25 El producto bruto así obtenido se disolvió en ácido acético (6 ml) y la solución se agitó durante 4 horas calentando a 80°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo y la mezcla se lavó con cloroformo. Se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la capa acuosa para ajustar el pH de la capa acuosa a 10 a 11, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 15%), y se obtuvo el compuesto del título (426 mg).

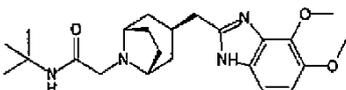
- 30 RMN ^1H (CDCl_3): 7,43 (1H, s ancho), 7,37-6,95 (2H, m), 6,73-6,64 (1H, m), 4,04-3,92 (3H, m), 3,17-3,06 (2H, m), 3,03 (2H, m) d, J = 8,4Hz), 2,84 (2H, s), 2,54-2,33 (1H, m), 2,21-1,93 (4H, m), 1,88-1,70 (2H, m), 1,51-1,40 (2H, m), 1,35 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 35 Los Compuestos de los Ejemplos 146 a 148 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 145 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 46.

40

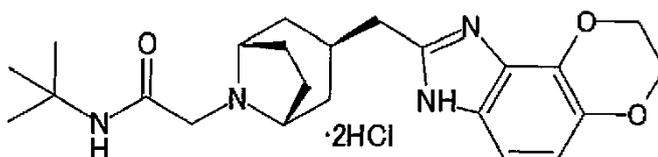
[Tabla 46]

Ej.	Fórmula estructural	RMN ^1H (CDCl_3)	ESI+APCI MS
146		δ : 9.24-8.96 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 7.30-5.98 (2H, m), 3.86-3.60 (3H, m), 3.21-2.91 (4H, m), 2.85 (2H, s), 2.50-1.64 (5H, m), 1.60-1.18 (4H, m), 1.36 (9H, s).	403($\text{M}+\text{H}$) $^+$
147		δ : 7.45 (1H, s ancho), 7.30-6.94 (3H, m), 3.19-3.05 (2H, m), 3.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.85 (2H, s), 2.72-2.36 (4H, m), 2.18-1.92 (4H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.54-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
148		δ: 8.95-8.64 (1H, m), 7.51-6.81 (3H, m), 4.34-3.82 (6H, m), 3.18-3.05 (2H, m), 3.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.84 (2H, s), 2.48-1.20 (9H, m), 1.36 (9H, s).	

Ejemplo 149

5 Dihidrocloreto de N-terc-butil-2-[(endo)-3-(5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]acetamida



10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (150 mg) se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y a esto se le añadieron dihidrocloreto de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5,6-diamina (118 mg) y PyBOP (269 mg). Posteriormente, se añadió trietilamina (279 µl) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 10%), y se obtuvo un producto bruto.

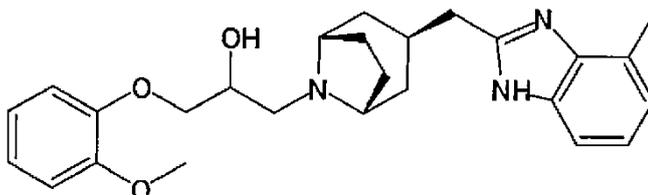
20 El producto bruto así obtenido se disolvió en ácido acético (2 ml) y la solución se agitó durante 4 horas calentando a 80°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo y la mezcla se lavó con cloroformo. Posteriormente, la capa acuosa se ajustó a un pH de 10 a 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 10%), y se obtuvo un producto bruto.

25 Se añadió una solución de etanol de 2 mol/L de cloruro de hidrógeno (2 ml) al producto bruto así obtenido, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado por filtración, y el precipitado se lavó con acetato de etilo, para producir el compuesto del título (76 mg).

30 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 9,66 (1H, s ancho), 8,46-8,26 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,52-4,42 (2H, m), 4,42-4,32 (2H, m), 3,94-3,82 (2H, m), 3,78-3,69 (2H, m), 3,42-3,28 (2H, m), 2,61-2,39 (3H, m), 2,32-2,14 (4H, m), 1,77-1,52 (2H, m), 1,30 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 150

1-(2-metoxifenoxi)-3-[(endo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]propan-2-ol



40 El compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (70 mg) se disolvió en etanol (2 ml) y a esto se le añadió 1,2-epoxi-3-(2-metoxifenoxi)propano (49 mg). La mezcla se agitó durante 69 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice NH, 50% a 100% de acetato de etilo/hexano, metanol/cloroformo de 5% a 20%), para proporcionar el compuesto del título (108 mg).

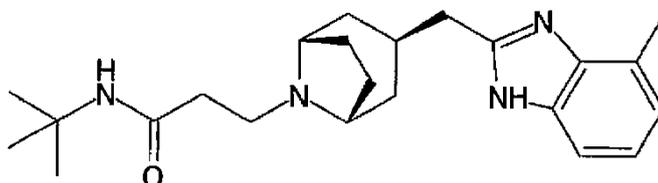
45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 9,14-8,83 (1H, m), 7,65-6,80 (7H, m), 4,10-3,92 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,28-3,13 (2H, m), 3,04

(2H, m) d, J = 8,6Hz), 2,75-2,26 (6H, m), 2,24-1,91 (4H, m), 1,90-1,66 (2H, m), 1,49-1,30 (2H, m).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 436 (M+H)⁺

Ejemplo 151

5

N-terc-butil-3-[(endo)-3-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]propanamida



10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (180 mg) se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y a esto se le añadieron 3-bromo-N-terc-butilpropanamida (154 mg) y carbonato de potasio (107 mg). Posteriormente, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas calentando a 80°C. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, metanol/cloroformo de 5% a 22%), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (270 mg).

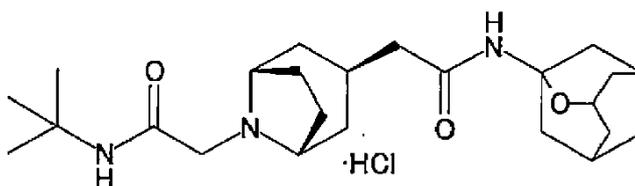
15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 9,96-9,22 (1H, m), 8,79 (1H, s ancho), 7,60-7,19 (1H, m), 7,18-7,06 (1H, m), 7,06-6,99 (1H, m), 3,32-3,17 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 8,6Hz), 2,70-2,34 (4H, m), 2,56 (2H, t, J = 5,8Hz), 2,22 (2H, t, J = 5,8Hz), 2,16-1,93 (4H, m), 1,93-1,63 (2H, m), 1,58-1,41 (2H, m), 1,33 (9H, s).

20

ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 383 (M+H)⁺

Ejemplo 152

Hidrocloreto de 2-[(endo)-8-(terc-butilcarbamoil)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-N-(2-oxadamantan-1-il)acetamida



25

30 El compuesto del Ejemplo 126 (811 mg) se disolvió en un líquido mixto 1:1 (8 ml) de etanol y cloroformo, y a esto se le añadió una solución en etanol de cloruro de hidrógeno de 2 mol/L (3,9 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió acetonitrilo al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado por filtración y se lavó con acetonitrilo, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (803 mg).

35 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 8,04 (1H, s ancho), 4,20-4,09 (1H, m), 4,00-3,63 (4H, m), 2,52-2,09 (13H, m), 2,06-1,59 (10H, m), 1,36 (9H, s).

35

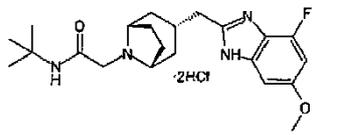
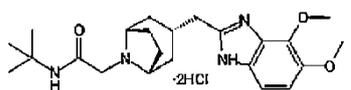
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 418 (M+H)⁺

Los Compuestos de los Ejemplos 153 a 155 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 152 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 47.

40

[Tabla 47]

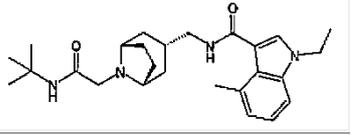
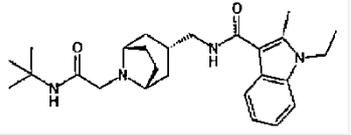
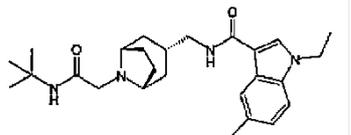
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CD ₃ OD)	ESI+APCI MS
153		δ: 7.86-7.78 (1H, m), 4.04-3.94 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.39-3.21 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.36-2.17 (3H, m), 2.11-1.69 (6H, m), 1.36 (9H, s).	393(M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CD ₃ OD)	ESI+APCI MS
154		δ: 7.84 (1H, s ancho), 7.12-6.97 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.66-2.49 (1H, m), 2.35-2.20 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.99-1.92 (4H, m), 1.36 (9H, s).	403 (M+H) ⁺
155		δ: 7.86 (1H, s ancho), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.08 (3H, s), 4.06-3.98 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.72-2.46 (3H, m), 2.47-2.22 (4H, m), 1.98-1.80 (2H, m), 1.36 (9H, s).	415 (M+H) ⁺

Los Compuestos de los Ejemplos 156 a 166 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 11 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 48 a la Tabla 51.

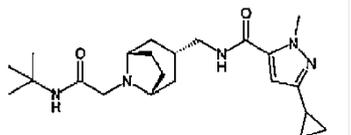
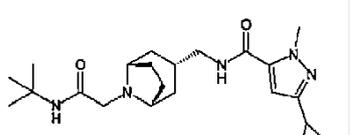
5

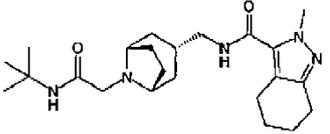
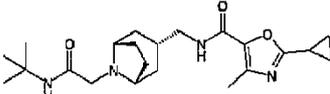
[Tabla 48]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
156		δ: 7.42 (1H, s ancho), 7.40-7.36 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 5.91-5.80 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.32 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.08 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.70-1.54 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	439 (M+H) ⁺
157		δ: 7.69-7.63 (1H, m), 7.45 (1H, s ancho), 7.25-7.18 (3H, m), 6.02-5.94 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.13 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.75 (3H, s), 2.09-1.82 (3H, m), 1.75-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36 (9H, s).	439 (M+H) ⁺
158		δ: 7.68-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.45 (1H, s ancho), 7.30-7.24 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.98-5.89 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.37 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.06-1.81 (3H, m), 1.73-1.53 (4H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48-1.38 (2H, m), 1.35 (9H, s).	439 (M+H) ⁺

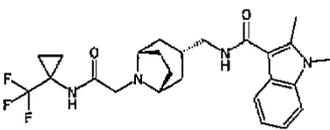
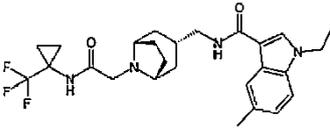
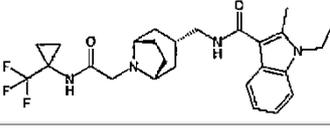
10

[Tabla 49]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
159		δ: 7.39 (1H, s ancho), 6.11 (1H, s), 6.00-5.86 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.08 (2H, m), 2.85 (2H, s), 1.99-1.80 (4H, m), 1.69-1.51 (4H, m), 1.44-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.96-0.86 (2H, m), 0.74-0.65 (2H, m).	402 (M+H) ⁺
160		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: 7.38 (1H, s ancho), 6.73 (1H, s), 6.16-6.04 (1H, m), 4.22 (3H, s), 3.29 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.22-3.08 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.07-1.77 (3H, m), 1.71-1.50 (4H, m), 1.50-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s).	430 (M+H) ⁺

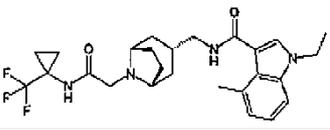
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
161		δ: 7.39 (1H, s ancho), 5.82-5.68 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.29 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.72-2.59 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.86-1.76 (4H, m), 1.71-1.52 (4H, m), 1.46-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 (M+H) ⁺
162		δ: 7.42 (1H, s ancho), 6.16-6.04 (1H, m), 3.26 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.43 (3H, s), 2.06-1.80 (4H, m), 1.68-1.48 (4H, m), 1.44-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.16-1.05 (4H, m).	403 (M+H) ⁺

[Tabla 50]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
163		δ: 8.07 (1H, s ancho), 7.70-7.61 (1H, m), 7.40-7.18 (3H, m), 6.07-5.92 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.10 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.09-1.85 (3H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38-1.08 (4H, m).	477 (M+H) ⁺
164		δ: 8.06 (1H, s ancho), 7.70-7.61 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.00-5.89 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.08 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.08-1.81 (3H, m), 1.73-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37-1.09 (4H, m).	491 (M+H) ⁺
165		δ: 8.06 (1H, s ancho), 7.69-7.63 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 7.31-7.18 (2H, m), 6.04-5.93 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.12 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.07-1.86 (3H, m), 1.76-1.60 (4H, m), 1.53-1.42 (2H, m), 1.37-1.10 (4H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz).	491 (M+H) ⁺

5

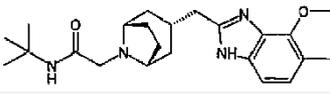
[Tabla 51]

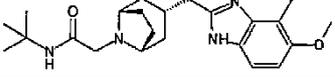
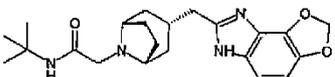
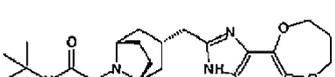
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
166		δ: 8.04 (1H, s ancho), 7.39 (1H, s), 7.20-7.16 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 5.92-5.79 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.34 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.03-1.86 (3H, m), 1.71-1.54 (4H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37-1.08 (4H, m).	491 (M+H) ⁺

Los Compuestos de los Ejemplos 167 a 171 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 120 utilizando las sustancias de partida correspondientes se muestran en la Tabla 52.

10

[Tabla 52]

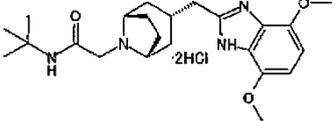
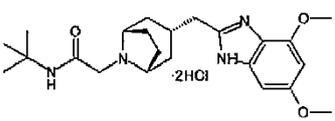
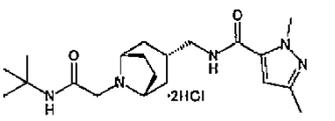
Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
167		δ: 9.03-8.83 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 7.40-6.93 (2H, m), 4.26-3.87 (3H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.40-2.32 (3H, m), 2.30-2.11 (1H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.64-1.53 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.37 (9H, s).	399 (M+H) ⁺
168		δ: 9.02-8.84 (1H, m), 7.51-7.11 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s),	399 (M+H) ⁺

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CDCl ₃)	ESI+APCI MS
		2.78-2.68 (2H, m), 2.57-2.31 (3H, m), 2.27-2.10 (1H, m), 1.92-1.82 (2H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.50-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	
169		δ: 7.43 (1H, s ancho), 6.89-6.78 (2H, m), 6.04 (2H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.30-2.13 (1H, m), 1.96-1.82 (2H, m), 1.75-1.52 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	399 (M+H) ⁺
170		δ: 9.21-8.95 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 7.32-6.83 (2H, m), 4.47-4.13 (4H, m), 3.16-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.31-2.14 (3H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.70-1.16 (6H, m), 1.36 (9H, s).	-
171		δ: 8.96-8.93 (1H, m), 7.43 (1H, s ancho), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.27-2.09 (1H, m), 1.95-1.80 (2H, m), 1.68-1.31 (6H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.36 (9H, s).	443 (M+H) ⁺

Los Compuestos de los Ejemplos 172 y 173 producidos mediante un método similar al del Ejemplo 149 utilizando materias primas correspondientes se muestran en la Tabla 53.

5

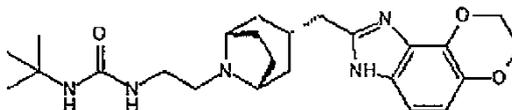
[Tabla 53]

Ej.	Fórmula estructural	RMN H ¹ (CD ₃ OD)	ESI+APCI MS
172		δ: 7.89 (1H, s), 7.85 (1H, s ancho), 6.99 (2H, s), 6.60 (1H, s), 4.05-3.96 (2H, m), 4.00 (6H, s), 3.73 (2H, s), 3.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.67-2.47 (1H, m), 2.36-2.19 (2H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.99-1.87 (4H, m), 1.35 (9H, s).	415 (M+H) ⁺
173		δ: 7.84 (1H, s ancho), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.06-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.74-3.70 (2H, m), 3.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.63-2.50 (1H, m), 2.33-2.20 (2H, m), 2.13-2.01 (2H, m), 1.99-1.89 (4H, m), 1.36 (9H, s).	415 (M+H) ⁺
174		δ: 6.84-6.90 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.94-4.05 (2H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.24-3.38 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.16-2.33 (3H, m), 1.71-2.11 (6H, m), 1.36 (9H, s).	376 (M+H) ⁺

Ejemplo 175

10

N-terc-butyl-N'-{2-[(exo)-3-(5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol-2-il)metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il]etil}urea



15

El compuesto del título (40 mg) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 123, utilizando 2-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]metil-5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol (122 mg).

RMN H¹ (CD₃OD) δ: 6,91 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8Hz), 4,32-4,37 (2H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 3,22 - 3,27 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,68 (2H, d, J = 7,3Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,15-2,32 (1H, m), 1,90-2,00

(2H, m), 1,39-1,69 (6H, m), 1,28 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 442 (M+H)+

Ejemplo de Ensayo 1

Para los compuestos representativos de la presente invención, la actividad antagónica contra los canales de calcio tipo T (Cav3.2) se examinó mediante los ejemplos de ensayo descritos a continuación. Para los ensayos respectivos, se utilizaron de células de riñón de embrión humano (células HEK293) en las que se expresaban de manera estable canales de calcio de tipo T humano (Cav3.2 humano).

Las células HEK293 que tenían Cav3.2 humano expresado de manera estable se cultivaron a 37°C en Alpha-MEM, a lo que se habían sido añadido bovino fetal (FBS) al 10% (v/v), penicilina (100 U/mL), estreptomycin (100 µg/mL), y G418 (250 µg/mL). Las células se suspendieron en el líquido de cultivo y se inocularon en una placa de 96 pocillos. Posteriormente, las células se cultivaron durante 48 horas. El líquido de cultivo se retiró y el líquido se cambió a S-MEM, a lo que había añadido FBS al 5% (v/v), cloruro de calcio (0,5 mmoles/L), L-glutamina (2 mmoles/L), L-alanina (8,9 ng/ml), L-asparragina (13,2 ng/ml), ácido L-aspártico (1,33 ng/ml), ácido L-glutámico (14,7 ng/ml), glicina (7,5 ng/ml), L-prolina (11,5 ng/ml, L-serina (10,5 ng/mL), penicilina (100 U/mL) y estreptomycin (100 µg/mL). Las células se cultivaron durante otras 24 horas. El líquido de cultivo se retiró nuevamente, y las células se lavaron con un tampón de ensayo (cloruro de sodio de 140 mmoles/L, cloruro de potasio de 5 mmoles/L, cloruro de magnesio de 0,5 mmoles/L, cloruro de calcio de 0,5 mmoles/L, glucosa de 10 mmoles/L, sulfato de magnesio de 0,4 mmoles/L, HEPES de 10 mmoles/L y sulfinpirazona de 250 µmoles/L, pH 7,4) que se habían mantenido calientes a 37°C. Posteriormente, se añadió a las células un tampón de ensayo preparado disolviendo Fura2-AM, que es un indicador de Ca²⁺ fluorescente, a una concentración de 5 µM, y el sistema se incubó durante 30 minutos a 37°C. Se eliminó el tampón de ensayo que tenía Fura2 disuelto y se lavaron las células con el tampón de ensayo. Posteriormente, se añadió un tampón de ensayo preparado añadiendo un compuesto de ensayo a las células, y el sistema se incubó durante 15 minutos. La placa se montó en un analizador de fluorescencia (FLEX STATION II, Molecular Devices, LLC), y el valor basal se midió durante 20 segundos. Posteriormente, se midió cualquier cambio en la concentración de calcio intracelular que se indujo cuando se añadió un tampón de ensayo preparado añadiendo 100 mmoles/L de cloruro de calcio a las células (excitación a 340 nm o 380 nm y detección a 510 nm). Se calcularon las razones de intensidad de fluorescencia obtenibles a las longitudes de onda respectivas.

Mientras tanto, la solución del compuesto de ensayo se preparó disolviendo cada compuesto de ensayo en DMSO a una concentración de 10 mmol/L, y a continuación ajustando la concentración con el tampón de ensayo para obtener la concentración establecida. Para la solución de control, se utilizó DMSO en lugar de un compuesto de ensayo.

El nivel de actividad inhibitoria (%) de un compuesto de ensayo se calculó restando el valor promedio de la razón de intensidad de fluorescencia durante un período de 0 a 20 segundos después del inicio de la medición, del valor promedio de la razón de intensidad de fluorescencia durante un período de 45 a 50 segundos después del inicio de la medición, tomando el valor obtenido utilizando la solución de control como la actividad máxima de Cav3.2 y comparando este valor con la actividad en presencia del compuesto de ensayo.

Cálculo del valor de CI₅₀:

La actividad inhibitoria de cada compuesto de ensayo se midió a concentraciones de 0,3, 0,5, 1, 3, 5, 10 y 30 µmoles/L, y el valor de CI₅₀ se calculó utilizando la fórmula de ajuste de curva (Modelo 08: curva de inhibición sigmoidea) de ASSAY EXPLORER (Symyx Technologies, Inc.).

Fórmula de ajuste de curva (Modelo 08: Curva de inhibición sigmoidea, Vmax + Y2 a Y2)

$$Y = V_{max} \times \left(1 - \left(\frac{X^n}{K^n + X^n} \right) \right) + Y_2$$

- X = Concentración
- Y = % de valor de inhibición
- % de valor inhibitor = (UFR (compuesto) - UFR (LC)) / (UFR (HC) - UFR (LC))

HC:

Promedio del valor de UFR obtenido durante 25 a 30 segundos después de la adición de un tampón de ensayo que contiene Ca²⁺ después del tratamiento con la solución de control (durante 45 a 50 segundos después del inicio de la medición)

LC:

Promedio del valor de UFR obtenido durante 25 a 30 segundos después de la adición de un tampón de ensayo que no contiene Ca^{2+} después del tratamiento con la solución de control (durante 45 a 50 segundos después del inicio de la medición). La UFR en la fórmula representa la Unidad de Fluorescencia Relativa.

- 5 Los resultados de la prueba se muestran en las Tablas 54 y 55.

[Tabla 54]

Ejemplo	CI ₅₀ (μM)	Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
1	0,068	59	0,061
3	0,069	60	0,078
4	0,082	65	0,099
11	0,003	67	0,042
16	0,047	69	0,051
18	0,073	71	0,064
19	0,048	72	0,055
23	0,203	74	0,101
24	0,078	77	0,022
27	0,094	78	0,044
28	0,065	79	0,045
31	0,073	81	0,093
32	0,098	84	0,010
36	0,049	85	0,015
37	0,067	86	0,091
45	0,103	95	0,088
52	0,048	96	0,058
53	0,049	100	0,085
54	0,020	104	0,013
55	0,036	107	0,049
56	0,034	109	0,094

[Tabla 55]

Ejemplo	CI ₅₀ (μM)	Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
112	0,093	127	0,073
113	0,039	129	0,066
114	0,070	131	0,049
115	0,063	144	0,044
118	0,078	145	0,098
120	0,059	147	0,083
122	0,138	154	0,078
124	0,096	160	0,049

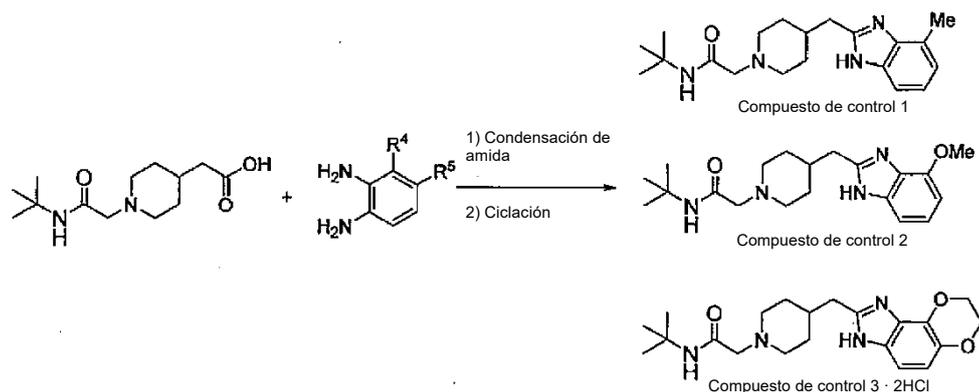
- 10 Los compuestos de la presente invención son altamente seguros en términos de, por ejemplo, riesgo de genotoxicidad, en comparación con aquellos antagonistas para canales de calcio tipo T que tienen una estructura de piperidina. Esto se mostrará en el Ejemplo de Ensayo que se describe a continuación.

- 15 Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de mutación inversa (Ensayo de Ames)

La presencia o ausencia de genotoxicidad en los compuestos de la presente invención se evaluó mediante un ensayo de mutación inversa (ensayo de Ames) utilizando bacterias. El ensayo se realizó mediante un método de preincubación utilizando dos cepas bacterianas de *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100, en ausencia de un sistema de activación metabólica (S9mix (-)) y en presencia de un sistema de activación metabólica (S9mix (+)). Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y, de ese modo, se prepararon líquidos de ensayo. Respecto al control negativo, se utilizó el disolvente DMSO. Con respecto al control positivo, se utilizó 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida (AF-2) para S9mix (-), y se utilizó 2-aminoantraceno (2-AA) para S9mix (+).

Se introdujeron 0,1 mL de un líquido de ensayo en un tubo de ensayo esterilizado y a continuación se añadieron al tubo de ensayo 0,5 mL de una solución tampón de fosfato de sodio de 0,1 mol/L (pH 7,4) en el caso de la mezcla S9 (-), o se añadieron al tubo de ensayo 0,5 mL de S9mix de hígado de rata en el caso de S9mix (+). Además, se añadieron 0,1 mL de una suspensión de la cepa de ensayo precultivada al tubo de ensayo, y a continuación la cepa de ensayo se sometió a un cultivo oscilante durante 20 minutos a 37°C (preincubación). Una vez completada la preincubación, se añadieron 2 mL de TOP AGAR (agar blando que contiene histidina y biotina respectivamente a una concentración de 0,05 mM), y el contenido se mezcló de manera que no se produjo la formación de espuma. Posteriormente, el contenido del tubo de ensayo se superpuso sobre una placa de medio mínimo de agar con glucosa y se extendió uniformemente. La placa se cultivó durante 48 horas a 37°C en un termostato. Después de completar el cultivo, se midió el número de colonias de mutación inversa desarrolladas en la placa utilizando un contador de colonias. Con respecto a la determinación, un caso en el que el número de colonias con mutación inversa aumentó a dos veces o más del número de colonias del control negativo, y se reconoció la dependencia de la concentración, se consideró positivo.

Como comparación, los compuestos de Control 1 a 3 que tienen una estructura de piperidina se sintetizaron mediante el método descrito a continuación, y los compuestos se evaluaron de manera similar mediante un ensayo de genotoxicidad.



en donde R⁴ y R⁵ respectivamente significan lo mismo que se definió anteriormente.

Ejemplo de Referencia 30

N-terc-butil-2-[4-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)metilpiperidin-1-il]acetamida (compuesto de control 1)

Se suspendió hidrocloreto de ácido [1-(terc-butilcarbamoil)metilpiperidin-4-il]acético (1,50 g) en acetonitrilo (20 ml) y a esto se le añadieron 2,3-diaminotolueno (657 mg) y PyBOP (2,93 g). Posteriormente, se añadió trietilamina (3,03 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, a esto se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0% a 10% de metanol/acetato de etilo), y se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto así obtenido se disolvió en ácido acético (14 ml) y la solución se agitó durante 4 horas calentando a 80°C. El disolvente de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo y la mezcla se lavó con cloroformo. Posteriormente, la capa acuosa se ajustó a un pH de 10 a 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Un residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 0% a 11%), para producir el compuesto del título (1,25 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,37 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,15-6,98 (3H, m), 2,86-2,70 (6H, m), 2,57 (3H, s), 2,12-1,98 (2H, m),

1,94 -1,76 (1H, m), 1,73-1,58 (2H, m), 1,40-1,19 (2H, m), 1,35 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 343 (M+H)+

5 Ejemplo de Referencia 31

N-terc-butil-2-[4-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metilpiperidin-1-il]acetamida (compuesto de control 2)

10 El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 31, utilizando las sustancias de partida correspondientes.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,23-7,00 (3H, m), 6,72-6,63 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,84 (2H, s), 2,84-2,72 (4H, m), 2,14-2,02 (2H, m), 1,98-1,78 (1H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,42-1,24 (2H, m), 1,35 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 359 (M+H)+

15 Ejemplo de Referencia 32

Dihidrocloruro de N-terc-butil-2-[4-(5,6-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-e]benzimidazol-2-il)metilpiperidin-1-il]acetamida (Compuesto de control 3)

20 El compuesto del título (3,90 g) se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 149, utilizando hidrocloreuro de ácido [1-(terc-butylcarbamoil)metilpiperidin-4-il]acético (5,10 g) y dihidrocloruro de 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5,6-diamina (4,37 g).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,62 (1H, s ancho), 8,24 (1H, s ancho), 7,15 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,2Hz), 4,46-4,30 (4H, m), 3,76 (2H, s ancho), 3,43-2,88 (6H, m), 2,20-1,98 (1H, m), 1,85-1,48 (4H, m), 1,27 (9H, s).
ESI+APCI-MS Encontrado: m/z 387 (M+H)+

Los resultados así obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 56.

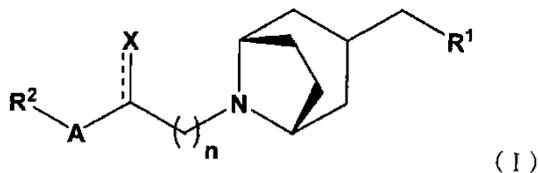
30

[Tabla 56]

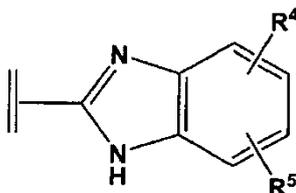
Ejemplo	Prueba de Ames	
	S9 (-)	S9 (+)
54	Negativo	Negativo
123	Negativo	Negativo
145	Negativo	Negativo
152	Negativo	Negativo
155	Negativo	Negativo
172	Negativo	Negativo
174	Negativo	Negativo
Compuesto de control 1	Negativo	Positivo
Compuesto de control 2	Negativo	Positivo
Compuesto de control 3	Negativo	Positivo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



en donde R¹ representa -NH(C=O)-V-R³, -(C=O)NH-V-R³, o la siguiente fórmula:



en donde V representa un enlace sencillo, metileno o -C(CH₃)₂O-;

R³ representa un grupo alquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado cíclico entrecruzado, un grupo hidrocarbonado policíclico fusionado, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y representar independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, o R⁴ y R⁵ pueden unirse entre sí y formar un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R² representa un grupo acilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metileno;

A representa -NR⁶-, -NHCONH-, -O-CH₂-, o -S-CH₂-;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, o R⁶ y R² pueden unirse entre sí y formar un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

n representa el número de cadenas de metileno y representa un número entero de 0, 1 o 2; y un doblete que contiene una línea de puntos representa un enlace sencillo o un enlace doble;

siempre que cuando A es -O-CH₂- o -S-CH₂-, R² representa un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde V representa un enlace sencillo o metileno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde V representa un enlace sencillo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde R³ representa un grupo alquilo C3-C6, un grupo adamantilo, un grupo noradamantilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (en donde el grupo arilo o el grupo heteroarilo tiene uno a tres sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6).

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde R³ representa un grupo adamantilo, un grupo fenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo tiazolilo (en donde el grupo fenilo o el grupo heteroarilo tienen de uno a tres sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C6, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6).

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde R³ representa un grupo adamantilo; un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo

- ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo benzofuranilo no sustituido o un grupo benzofuranilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo indolilo no sustituido o un grupo indolilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo pirazolilo no sustituido o un grupo pirazolilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; un grupo oxazolilo no sustituido o un grupo oxazolilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano; o un grupo tiazolilo no sustituido o un grupo tiazolilo sustituido con uno o dos de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi o un grupo ciano.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde R^2 representa una grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_1-C_6 ; o un grupo alquilo cíclico C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_1-C_6 .
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde X representa un átomo de oxígeno.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde A representa $-NR^6-$, y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde n es 1.
11. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que está implicado un canal de calcio tipo T.