



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

08-91896

TÍTULO

COMPUESTOS DE 8-AZABICICLO(3,2,1)OCTANO COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTOR OPIOIDE MU.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 451/02

SOLICITANTE

THERAVANCE, INC.

DOMICILIO

SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-091896- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:04:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THERAVANCE, INC.

Dirección: 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, California 94080, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: San Francisco,
California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: California, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

PRESENTANTE
PODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005388

Fecha 28 de febrero de 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/103187 A3

Fecha 13 de septiembre de 2007

TÍTULO (54) COMPUESTOS DE 8-AZABICICLO[3.2.1]OCTANO COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTOR OPIOIDE MU.

Clasificación Internacional (51)

C07D 451/02

Prioridad



NO

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

1 de marzo de 2006

30 de agosto de 2006

(31) Número de Solicitud

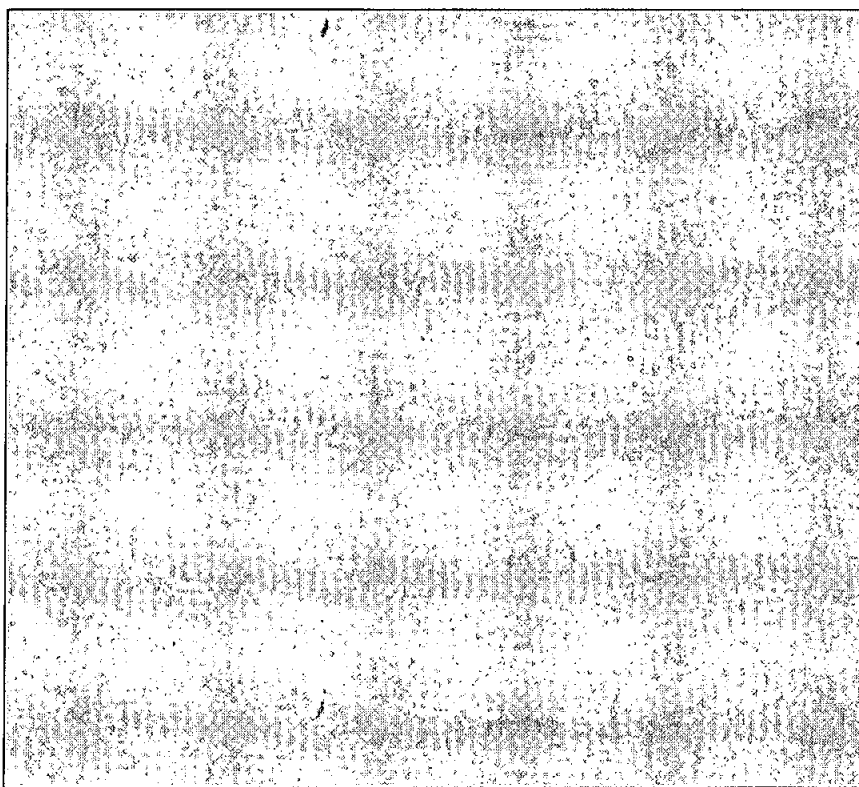
60/777,962

60/841,028

Comprobante de pago No. 08 - 64 320

Fecha 12 de agosto de 2008

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:**C.C. 41.654.882T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 64,320
FECHA : AGOSTO 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-091896- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:04:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79505613	12/08/2008	44,370,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1468
2

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LONG, Daniel ✓

(4358 23rd Street, San Francisco, California 94114, Estados Unidos de América);

2.)

CHURCH, Timothy J. ✓

(3913 Pasadena Drive, San Mateo, California 94403, Estados Unidos de América);

3.)

JACOBSEN, John R. ✓

(16 Oak Valley Road, San Mateo, California 94402, Estados Unidos de América);

4.)

JIANG, Lan ✓

(788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);

5.)

SAITO, Daisuke Roland ✓

(1515 Broadway Avenue, Apt #1, Burlingame, California 94010, Estados Unidos de América);

6.)

STERGIADES, Ioanna ✓

(1515 Sutter Street, Ap #325, San Francisco, California 94109, Estados Unidos de América);

7.)

VAN DYKE, Priscilla ✓

(550 Fell Street #5, San Francisco, California 94702, Estados Unidos de América);

8.)

DALZIEL, Sean ✓

(201 Harrison Street, #921, San Francisco, California 94105, Estados Unidos de América);

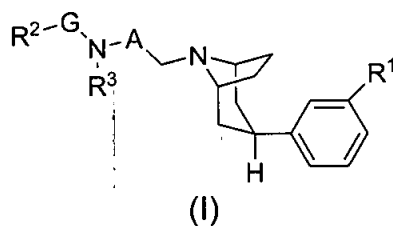
9.)

PREZA, Leticia ✓

(69 Nordhoff Street, San Francisco, California 94131, Estados Unidos de América).

RESUMEN

La invención provee nuevos compuestos de 8-azabicyclo[3,2,1]octano de la fórmula (I):



5 en donde R¹, R², R³, A y G se definen en la memoria descriptiva o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas en el receptor opioide mu. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de tales compuestos para

10 tratar condiciones asociadas con la actividad del receptor opioide mu y procesos e intermediarios útiles para preparar estos compuestos.

COMPUESTOS DE 8-AZABICICLO[3,2,1]OCTANO COMO ANTAGONISTAS
DE RECEPTOR OPIOIDE MU

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 La invención está dirigida a compuestos 8-azabicyclo[3,2,1]octano que son de utilidad como antagonistas de receptores opioides mu. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, métodos para usar dichos compuestos para tratar o aliviar condiciones médicas mediadas por la actividad de receptor opioide mu y
10 procesos e intermediarios de utilidad para preparar dichos compuestos.

Estado del arte

 En la actualidad se entiende generalmente que los opioides endógenos juegan un papel complejo en la fisiología gastrointestinal. Los receptores se expresan en todo el organismo, tanto en el sistema nervioso central como en
15 regiones periféricas, incluso el tracto gastrointestinal (GI).

 Los compuestos que actúan como agonistas en los receptores opioides, de los cuales la morfina es un prototipo de ejemplo, son los pilares de la terapia analgésica para el tratamiento de dolor moderado a severo. Lamentablemente, el uso de analgésicos opioides a menudo se asocia con efectos adversos sobre
20 el tracto GI, denominados en conjunto disfunción intestinal inducida por opioides (OBD). La OBD incluye síntomas tales como constipación, reducción del vaciamiento gástrico, dolor y molestias abdominales, gases, náuseas y reflujo gastroesofágico. Es probable que los receptor opioides centrales y periféricos intervengan en el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal después del uso
25 de opioides. Sin embargo, las evidencias sugieren que los e receptor opioides periféricos del tracto GI son principalmente responsables de los efectos adversos de los opioides sobre la función GI.

 Dado que los efectos secundarios de los opioides están mediados predominantemente por receptores periféricos, mientras que la analgesia es de

origen central, un antagonista selectivo periférico podría bloquear efectos secundarios indeseables relacionados con GI sin interferir con los efectos beneficiosos centrales de la analgesia o precipitar síntomas de abstinencia del sistema nervioso central.

5 De los tres principales subtipos de receptores opioides, denotados μ , δ y κ , se cree que la mayoría de los analgésicos opioides de uso clínico actúan por activación de receptores opioides μ para ejercer analgesia y alterar la motilidad GI. En consecuencia, se espera que los antagonistas opioides μ selectivos periféricos sean útiles para tratar la disfunción intestinal inducida por
10 opioides. Los agentes preferidos demostrarán significativa unión a los receptores opioides μ *in vitro* y serán activos *in vivo* en modelos de GI en animales.

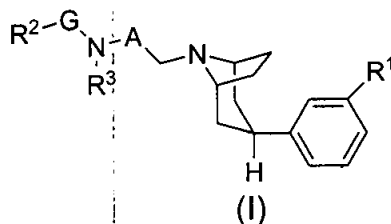
El íleo posoperatorio (POI) es un trastorno de motilidad reducida del tracto GI que ocurre después de una cirugía abdominal o de otro tipo. Los síntomas de POI son similares a los de OBD. Además, dado que los pacientes quirúrgicos a
15 menudo son tratados durante y después de la cirugía con analgésicos opioides, la duración de POI puede estar compuesta por la motilidad reducida GI asociada con el uso de opioides. En consecuencia, es de esperar que los antagonistas de opioides μ de utilidad para tratar OBD también sean beneficiosos en el tratamiento de POI.

20

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención provee nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor opioide μ .

Conforme a ello, la invención provee un compuesto de la fórmula (I):



25

en donde:

R^1 está seleccionado de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$;

A es alquilenilo C_{1-4} ;

R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halo, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo; o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} ;

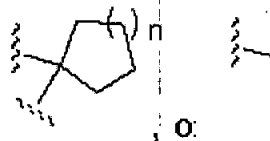
G es alquilenilo C_{1-4} ;

R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,
en donde

cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y

alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o con un $-D-(CH_2)_j-R^7$,



en donde D es

j es 1, 2 ó 3, n es 1 ó 2 y p es 1 ó 2,

R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7

R^7 es $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ o $-NHC(O)NR^aR^b$

R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo,

en donde fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, $-OR^a$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en donde alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con 2 ó 3 halo, y

q es 0, 1 ó 2;

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y;

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

con la condición de que, cuando R^2 es fenilo sustituido en la posición 4, R^3 no sea $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OR^a$;

5 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor opioide μ , por ejemplo, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal como disfunción intestinal inducida por opioides e íleo posoperatorio, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

15 Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas biológicos o muestras o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. Conforme a ello, en otro de sus aspectos del método, la invención provee un método de uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos
20 farmacéuticamente aceptables, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra o para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptor opioide μ , que comprende poner en contacto un sistema biológico o muestra con un compuesto de la invención y determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema biológico o la muestra.

25 En aspectos separados y distintos, la invención también provee procesos e intermediarios de síntesis descritos en la presente, que son de utilidad para preparar compuestos de la invención.

La invención también provee un compuesto de la invención tal como se describe en la presente para usar en terapia médica, así como el uso de un

compuesto de la invención en la preparación de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor opioide mu, por ejemplo, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X de glicolato cristalino de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida de la invención.

10

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X de oxalato cristalino de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida de la invención.

15

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X de fosfato cristalino de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee antagonistas del receptor opioide mu 8-azabicyclo[3,2,1]octano de la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Los siguientes sustituyentes y valores se pretenden para proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos de esta invención. Estos valores representativos definen estos aspectos y no excluyen otros valores ni limitan el alcance de la invención.

En un aspecto específico de la invención, R¹ está seleccionado de -OR^a,
25 -C(O)NR^aR^b; -NHS(O)₂R^c, -NR^aR^b, -C(O)OR^a y -CH₂OH.

En otros aspectos específicos, R¹ está seleccionado de -OR^a, -C(O)NR^aR^b; y -NHS(O)₂R^c o R¹ es -OR^a o -C(O)NR^aR^b o R¹ es -OH o -C(O)NR^aR^b.

En otro aspecto específico más, R¹ es -OH o -C(O)NH₂.

En otro aspecto específico, R^1 es $-C(O)NH_2$.

En un aspecto específico, A es alquilenilo C_{1-4} .

En otros aspectos específicos, A es $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH_2-$; o A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$; o A es $-CH_2-$.

5 En un aspecto específico, G es alquilenilo C_{1-4} .

En otros aspectos específicos, G es $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$; o G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$; o G es $-CH_2-$.

En un aspecto específico, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un -
10 OR^a , con uno o dos halo, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo; o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} .

En otro aspecto específico, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un -
15 OR^a , con uno o dos halo o con uno o dos alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con dos o tres halo.

En otro aspecto específico, R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo o con uno o dos alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 2 ó 3 halo. Los grupos R^2 representativos dentro de este aspecto incluyen, pero sin
20 limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, fenilo y naftilo, en donde ciclohexilo, fenilo y naftilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo.

En otro aspecto específico, R^2 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente
25 sustituidos con un o dos halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo.

En otro aspecto específico, R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo; o R^2 es ciclohexilo o fenilo, en

donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos halo.

En otro aspecto específico, R^2 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo.

5 En otro aspecto específico más, R^2 es ciclohexilo.

En otro aspecto específico más, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo.

En otro aspecto específico más, R^2 es fenilo.

En un aspecto específico, R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$.

En otro aspecto específico, R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$.

En un aspecto específico, R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$ y $-C(O)NHR^5$.

15 En otros aspectos específicos, R^3 es $-C(O)R^4$ o $-C(O)NHR^5$ o R^3 es $-C(O)R^4$.

En otro aspecto específico, R^3 es $-C(O)R^4$, en donde R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} y en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OR^a$ o con un sustituyente seleccionado de $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ y cicloalquilo C_{3-6} y R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , en donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

En otro aspecto específico, R^3 es $-C(O)R^4$, en donde R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} , en donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , en donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

En otro aspecto específico, R^3 es $-C(O)R^4$, en donde R^4 es cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con un $-OH$.

En otros aspectos específicos R^3 es $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} , en donde alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde R^6 es alquilo C_{1-3} ; o R^4 es alquilo C_{1-4} , en donde alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_3)_2$ y fenilo. Los valores representativos de R^4 dentro de este aspecto incluyen, pero sin limitación, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)N(CH_3)_2$ y $CH(NHCH_3)CH_2OH$.

En otro aspecto específico más, R^3 es $-C(O)R^4$, en donde R^4 está seleccionado de $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ y $-CH_2SO_2CH_3$.

En otro aspecto específico, R^3 es $-C(O)NHR^5$.

En otro aspecto específico R^3 es $-C(O)NHR^5$, en donde R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, en donde q es 0 ó 1 y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluro, $-OH$ y $-OCF_2$.

En otros aspectos específicos, R^3 es $-C(O)NHR^5$, en donde R^5 es alquilo C_{1-6} o benzo[1,3]dioxol; o R^5 es $-CH(CH_3)_2$ o benzo[1,3]dioxol; o R^5 es $-CH(CH_3)_2$.

La invención también provee un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$;

A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

R^2 está seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con 2 ó 3 halo;

R^3 está seleccionado de $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$ y $-C(O)NHR^5$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} , en donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , en donde R^7 es $-C(O)OR^a$;

R^5 es alquilo C_{1-4} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, en donde q es 0 ó 1 y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, $-OH$ y $-OCF_2$;

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^c es alquilo C_{1-3} ;

con la condición de que, cuando R^2 es fenilo sustituido en la posición 4, R^3 no sea $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OH$; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$;

A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$;

R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo;

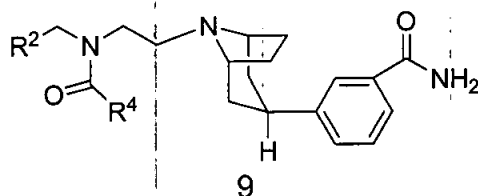
R^3 es $-C(O)R^4$ o $-C(O)NHR^5$;

R^4 está seleccionado de $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ y $-CH_2SO_2CH_3$; y

R^5 es $-CH(CH_3)_2$ o benzo[1,3]dioxol;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también provee un compuesto de la fórmula (I'):



(I')

en donde:

R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo; y

5 R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$, y

alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$, $-CN$ y
10 cicloalquilo C_{3-6} ,

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo

C_{1-3} ; y

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

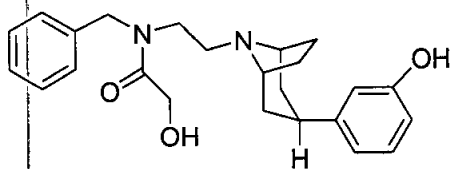
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Dentro de este aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I'), en donde R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ y $-NH(CH_3)_2$.

Dentro de este aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula
20 (I'), en donde R^2 es ciclohexilo o 4,4-difluorociclohexilo y R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos $-OH$.

La invención también provee los compuestos de Ejemplos 1-204 en la presente.

La convención de denominación química usada en la presente se ilustra
25 para el compuesto de Ejemplo 1:



que es *N*-bencil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)acetamida. De modo alternativo, usando las convenciones IUPAC tal como se implementa en el software AutoNom (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), el compuesto se denomina

5 *N*-bencil-2-hidroxi-*N*-(2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)acetamida. Los nombres usados en la presente corresponden, por ello, a la notación IUPAC con la orientación *endo* del grupo fenilo sustituido con respecto al grupo 8-azabicyclo[3,2,1]octano indicado explícitamente. Todos los compuestos de la invención están en la orientación *endo*. Por conveniencia, tal

10 como se usa en la presente, el término "8-azabicyclooctano" significa 8-azabicyclo[3,2,1]octano.

Además de la estereoquímica *endo* con respecto al grupo bicyclo, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral en los sustituyentes R⁴, R⁵ o A. Conforme a ello, la invención incluye mezclas

15 racémicas, estereoisómeros puros y mezclas estereoiséricamente enriquecidas de tales isómeros, salvo que se indique otra cosa. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, incluyendo tanto la orientación con respecto al grupo 8-azabicyclooctano como la quiralidad en cualquier sustituyente R⁴, R⁵ o A, los expertos en la técnica entenderán que menores cantidades de otros

20 estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención, salvo que se indique otra cosa, con la condición de que no se elimine ninguna utilidad de la composición como un todo por la presencia de otros isómeros.

Definiciones

25 Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo que se indique otra cosa.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonato saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de ellos. Salvo

que se defina otra cosa, estos grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (*i*-Pr), *n*-butilo (*n*-Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-
5 decilo y similares.

El término "alquilenilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de ellos. Salvo que se defina otra cosa, estos grupos alquilenilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenilo representativos incluyen, a modo de
10 ejemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, propan-1,2-diilo (1-metiletileno), 2-metilpropan-1,2-diilo (1,1-dimetiletileno), y similares.

El término "alcoxi" significa un grupo monovalente -O-alquilo, donde alquilo se define como con anterioridad. Los grupos alcoxi representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

15 El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que puede ser monocíclico o multicíclico. Salvo que se defina otra cosa, estos grupos cicloalquilo típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo,
20 adamantilo y similares.

El término "arilo" significa un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o anillos fusionados (es decir, naptaleno). Salvo que se defina otra cosa, estos grupos arilo típicamente contienen de 6 a 10 átomos del anillo de carbono. Los grupos arilo
25 representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naptalen-1-ilo, naptalen-2-ilo, y similares.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "compuesto" significa un compuesto que se preparó sintéticamente o que se preparó de cualquier otro modo, como por metabolismo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

5 El término "tratamiento" tal como se usa en la presente significa el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición médica en un paciente, como un mamífero (en particular, un ser human) que incluye:

- (a) prevenir que ocurra la enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, tratamiento preventivo de un paciente;
- 10 (b) mejorar enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, eliminando o causando la regresión de la enfermedad, trastorno o condición médica en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;
- (c) suprimir la enfermedad, trastorno o condición médica, es decir, lentificando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad, trastorno
15 o condición médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición médica en un paciente.

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

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen,
25 pero sin limitación, ácido acético, ácido adípico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrido, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mícico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido

pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido naftalen-1,5-disulfónico, y similares.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o
5 varias moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una o varias moléculas de un solvente. Estos solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Los solventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol,
10 isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se apreciará que la expresión "o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables" incluya todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un
15 compuesto de la fórmula (I).

La expresión "grupo protector de amino" significa un grupo protector apropiado para evitar reacciones no deseadas en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanoílo, tales como acetilo y tri-
20 fluoroacetilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como ter-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxycarbonilo, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y ter-butildimetilsililo (TBDMS); y similares.

25

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. A pesar de que se ilustra un aspecto particular de la

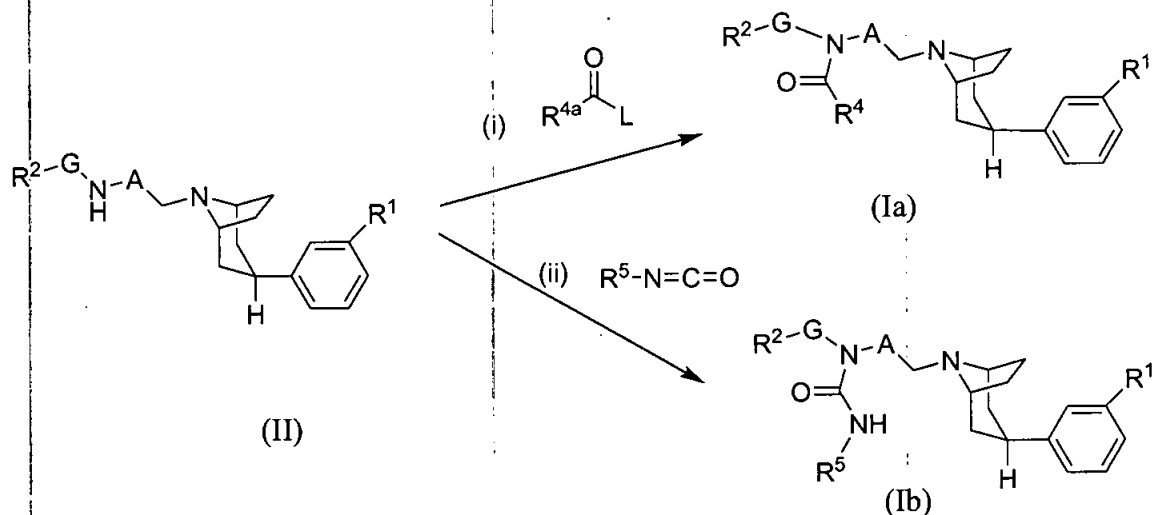
presente invención en los siguientes esquemas, los especialistas en la técnica reconocerán que todos los aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos en la presente o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los especialistas en la técnica.

- 5 También se apreciará que, cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, salvo que se establezca otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el solvente usado, pero
- 10 estas condiciones pueden ser determinadas por un especialista en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

- Adicionalmente, tal como será obvio para los especialistas en la técnica, serán necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales se sometan a reacciones no deseadas. La
- 15 elección de un grupo protector apropiado para un grupo funcional particular, así como las condiciones apropiadas para protección y desprotección son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y remoción en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, Nueva York, 1999 y referencias citadas
- 20 allí.

En un método de síntesis, los compuestos de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema A. (Los sustituyentes y las variables mostrados en los siguientes esquemas tienen las definiciones provistas con anterioridad, salvo que se indique otra cosa).

- 25 Esquema A



En el Esquema A, R^{4a} representa R^4 o una forma protegida de R^4 y L representa un grupo saliente, tales como cloro o bromo o $R^{4a}C(O)-L$ representa un ácido carboxílico o una sal de carboxilato. Por ejemplo, para preparar un compuesto en el que R^4 es $-CH_2OH$, un reactivo de utilidad es cloruro de acetoxiacetilo, en el que R^{4a} es $-CH_2OC(O)CH_3$ y L es cloro. Cuando R^{4a} es una forma protegida de R^4 , la reacción (i) también incluye una etapa de desprotección, que no se muestra. Para preparar un compuesto en el que R^1 representa amino, preferentemente, se usa un grupo amino protegido para R^1 en el intermediario (II) y la secuencia de reacción incluye una etapa de desprotección final.

Las condiciones de reacción óptimas para la reacción (i) del Esquema A para preparar compuestos de la fórmula (Ia) pueden variar según las propiedades químicas del reactivo $R^{4a}C(O)-L$, tal como es bien conocido por el especialista en la técnica. Por ejemplo, cuando L es un grupo saliente halo, como cloro, la reacción (i) se lleva típicamente a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de la fórmula $R^{4a}C(O)-L$ en un diluyente inerte, como diclorometano, en presencia de un exceso de base, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de base, tales como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. Los diluyentes inertes apropiados

también incluyen 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahidrofurano, dimetilacetamida y similares. La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 30°C durante aproximadamente un cuarto de hora hasta aproximadamente 16 horas o hasta
5 que la reacción está sustancialmente completa.

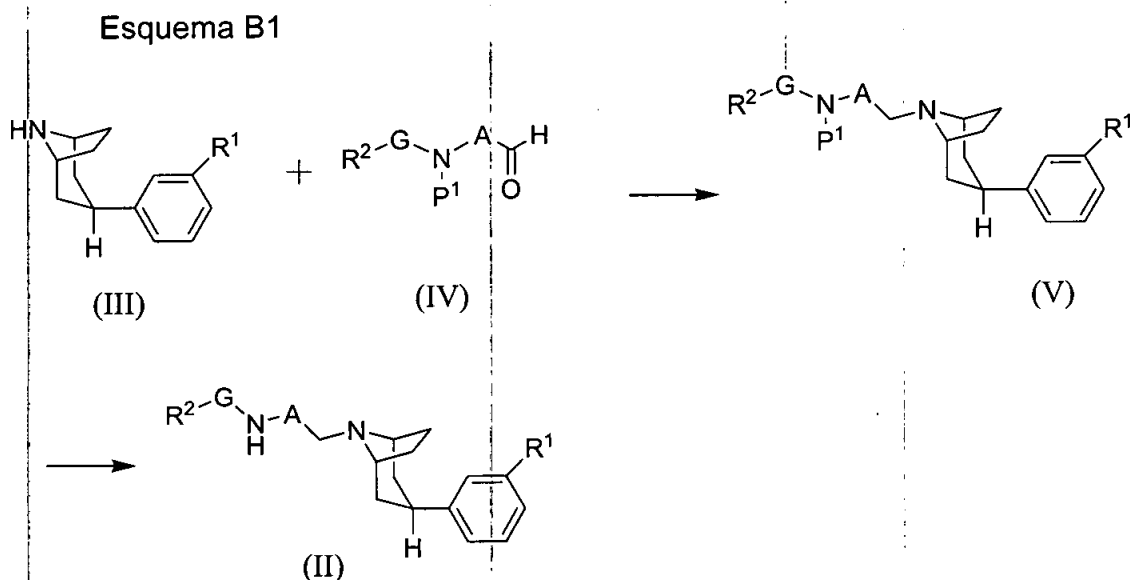
Cuando el reactivo $\text{R}^{4a}\text{C}(\text{O})\text{-L}$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato, la reacción (i) se lleva típicamente a cabo poniendo en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes del ácido $\text{R}^{4a}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o la sal de carboxilato, por ejemplo,
10 $\text{R}^{4a}\text{C}(\text{O})\text{OLi}$, en un diluyente inerte, en presencia de un exceso de base, como se describió con anterioridad y en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de un agente activante tales como *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
15 etilcarbodiimida (EDC). La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Tal como se describe en los siguientes ejemplos, se pueden preparar
20 compuestos particulares de la fórmula (Ia) acoplando un intermediario de la fórmula (II) con reactivos alternativos, tales como anhídridos cíclicos o un ácido dioxolancarboxílico.

La preparación de compuestos de urea de la fórmula (Ib) se ilustra en la reacción (ii) del Esquema A. La reacción se lleva típicamente a cabo poniendo
25 en contacto el intermediario (II) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un compuesto de isocianato $\text{R}^5\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ en presencia de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de base, tales como *N,N*-diisopropiletilamine. La reacción se lleva típicamente a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora hasta

aproximadamente 16 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Un procedimiento general para la preparación de un intermediario de la fórmula (II) se ilustra en el Esquema B1, donde P¹ representa un grupo protector de amino.



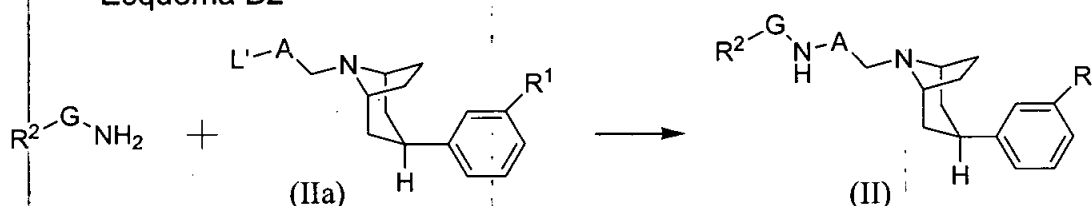
Un intermediario de la fórmula (III), mencionado aquí como un "feniltropano", se N-alquila reductivamente por reacción con un aldehído de la fórmula (IV) para proporcionar un intermediario protegido (V) que se desprotege por medio de procedimientos convencionales para proporcionar el intermediario (II).

La reacción inicial se lleva típicamente a cabo poniendo en contacto el intermediario (III) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un aldehído de la fórmula (IV) en un diluyente apropiado, típicamente un diluyente inerte, en presencia de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente de reducción. La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora hasta aproximadamente 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Los diluyentes inertes apropiados incluyen diclorometano y similares,

enumerados arriba. Adicionalmente, alcoholes, tales como metanol o etanol, se pueden usar como el diluyente. Los agentes de reducción típicos incluyen triacetoxiborhidruro de sodio, borhidruro de sodio y cianoborhidruro de sodio. El producto (V) se aísla por medios convencionales. La desprotección de (V) 5 utilizada procedimientos estándar. Por ejemplo, cuando el grupo protector P¹ es Boc, (V) se trata típicamente con un ácido, como ácido trifluoroacético para proporcionar el intermediario (II). En la reacción del Esquema B1, se puede proveer el intermediario (III) en base libre o en forma de sal. En el último caso, se puede usar opcionalmente aproximadamente 1 equivalente de base en la 10 reacción.

Otro procedimiento general para la preparación de un intermediario de la fórmula (II) se ilustra en el Esquema B2.

Esquema B2



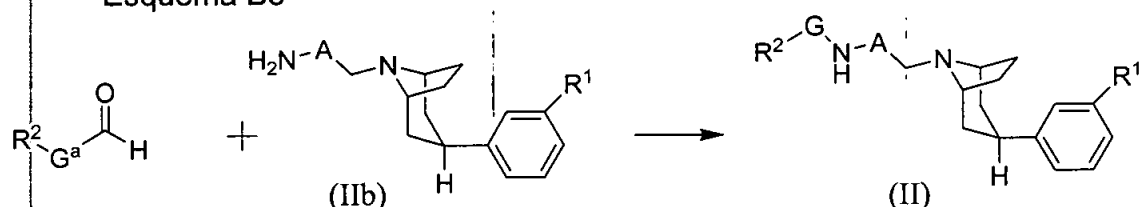
15 donde L' representa un grupo saliente de sulfonato tales como mesilato o tosilato. La reacción se lleva típicamente a cabo poniendo en contacto el intermediario (IIa) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de amina R²-G-NH₂ en un diluyente inerte, tales como dimetilformamida o un alcohol, en presencia de entre aproximadamente 1 y 2 20 equivalentes de base, tales como N,N-diisopropiletilamina o similares. La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 80 °C durante aproximadamente media hora hasta aproximadamente 2 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

25 Los intermediarios de la fórmula (IIa) se pueden preparar por medio de procesos estándar. Por ejemplo, un intermediario de la fórmula (IIa) en el que L'

es mesilato se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 130. Un alcohol halo-sustituido de la forma HO-A-CH₂-X, donde X es un halo, se hace reaccionar con feniltropano (III) para proporcionar un alcohol intermediario en el que HO-A-CH₂- se acopla con el nitrógeno de tropano, que luego se hace reaccionar cloruro de metansulfonilo para proporcionar el intermediario (IIa).

Un tercer proceso para la preparación del intermediario (II) se ilustra en el Esquema B3

Esquema B3

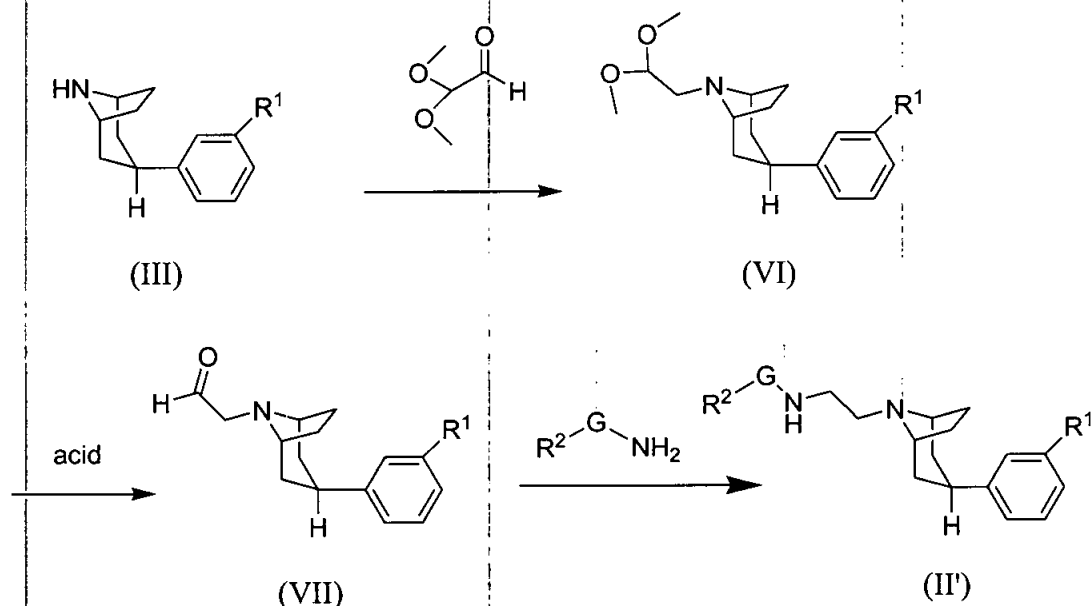


donde G^a se define de modo que G^a-CH₂ es la variable G, es decir, G^a es alquilenilo C₁₋₃ o G^a es un enlace covalente. El intermediario (IIb) se N-alquila reductivamente por reacción con el aldehído R²-G^a-C(O)H para proporcionar el intermediario (II). La reacción se lleva típicamente a cabo en las condiciones descritas con anterioridad para la reacción de N-alquilación de (III) en el Esquema B1. El intermediario (IIb) se puede preparar por N-alquilación reductiva de feniltropano (III) por medio de un aminoaldehído protegido de la forma N(HP¹)-A-C(O)H, seguido de una etapa de desprotección.

En otro proceso alternativo para la preparación del intermediario (II), se acopla un ácido carboxílico reactivo con el feniltropano (III) en presencia de un agente de acoplamiento de amida para formar un intermediario de amida que luego se reduce para proporcionar el intermediario (II), tal como se describió, por ejemplo, en la siguiente Preparación 22.

En otro proceso alternativo más, un intermediario de la fórmula (II) en el que la variable A es metileno, se prepara por medio del proceso del Esquema C.

Esquema C

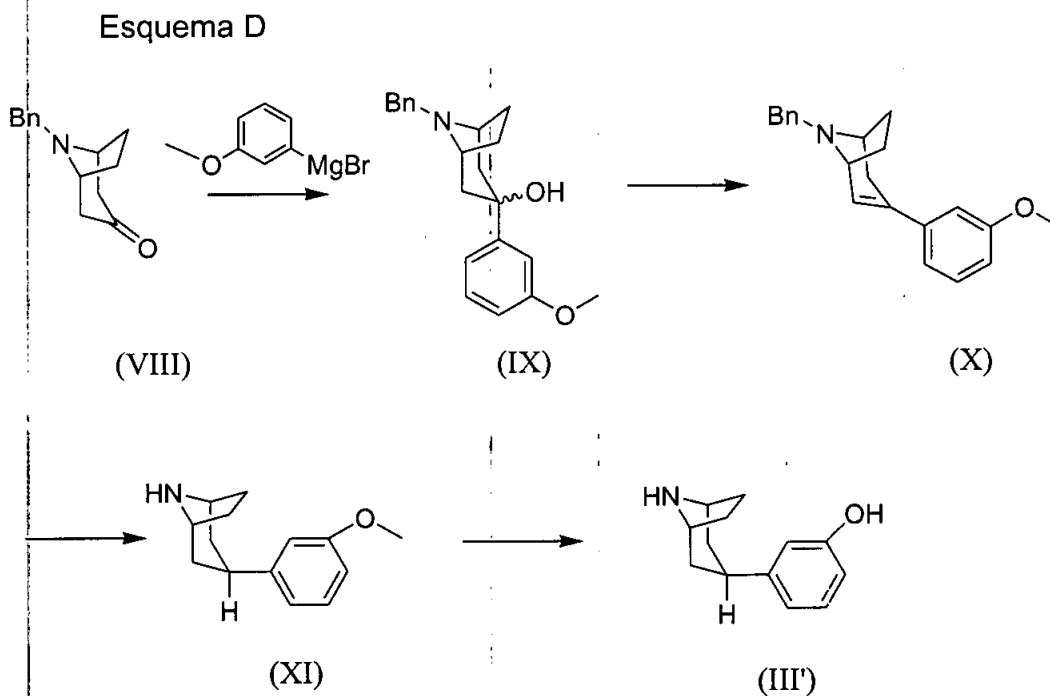


Tal como se indica en el Esquema C, el intermediario (III) se N-alquila reductivamente por reacción con dimetoxiacetaldehído para proporcionar el intermediario acetal (VI) en condiciones de N-alquilación descritas previamente.

- 5 A continuación, el intermediario de acetal (VI) se hidroliza en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo, HCl 3 N o 6 N para proporcionar el intermediario de aldehído (VII) en forma de una sal de clorhidrato. Esta reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 3 hasta aproximadamente 72
- 10 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

- Finalmente, la aminación reductiva del intermediario (VII) con una amina de la fórmula R^2-G-NH_2 provee el intermediario de la fórmula (II'). Típicamente, el aldehído (VII) en un diluyente inerte se pone en contacto con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de la amina en
- 15 presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente de reducción y aproximadamente un equivalente de base. La reacción se lleva típicamente a cabo a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 15 minutos y 2 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Los intermediarios (III) y (IV) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Por ejemplo, un proceso para la preparación del feniltropano (III') en el que R¹ es hidroxí se ilustra en el Esquema D.



5

donde Bn denota el grupo protector de amino bencilo. El tropanono protegido (VIII) se puede preparar por reacción de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con bencilamina y ácido 1,3-acetondicarboxílico en una solución acuosa ácida en presencia de un agente tampón tal como se describió en el documento US 10 2005/0228014. (Ver también el documento US 5.753.673).

En primer lugar, se añade tropanona (VIII) a una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de Grignard bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en un diluyente inerte. La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 15 aproximadamente 10 °C durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. La transmetalación del reactivo de Grignard de magnesio a cerio por reacción con una cantidad equivalente de cloruro de cerio antes de usar es ventajosa para obtener un buen rendimiento del intermediario (IX). El sustituyente de hidroxí se

elimina del intermediario (IX) por tratamiento con HCl 6 N acuoso para proporcionar la sal de clorhidrato de intermediario (X). Esta reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 3 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

La hidrogenación del intermediario (X) satura el enlace doble del resto alqueno y elimina el grupo protector bencilo para proporcionar el intermediario (XI). Típicamente, la reacción se lleva a cabo exponiendo la sal de HCl de (X) disuelta en etanol a una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. Finalmente, el grupo metilo se elimina del intermediario (XI) poniendo en contacto una solución enfriada del intermediario (XI) en un diluyente inerte con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de tribromuro de boro, bromuro de hidrógeno o tricloruro de boro. La reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura de de entre 15 aproximadamente -80 °C y aproximadamente 0 °C durante entre aproximadamente 12 y aproximadamente 36 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. De modo alternativo, el intermediario (XI) se puede aislar en forma de una sal de clorhidrato, que se trata con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de ácido bromhídrico 20 acuoso para proporcionar el intermediario de feniltropano (III').

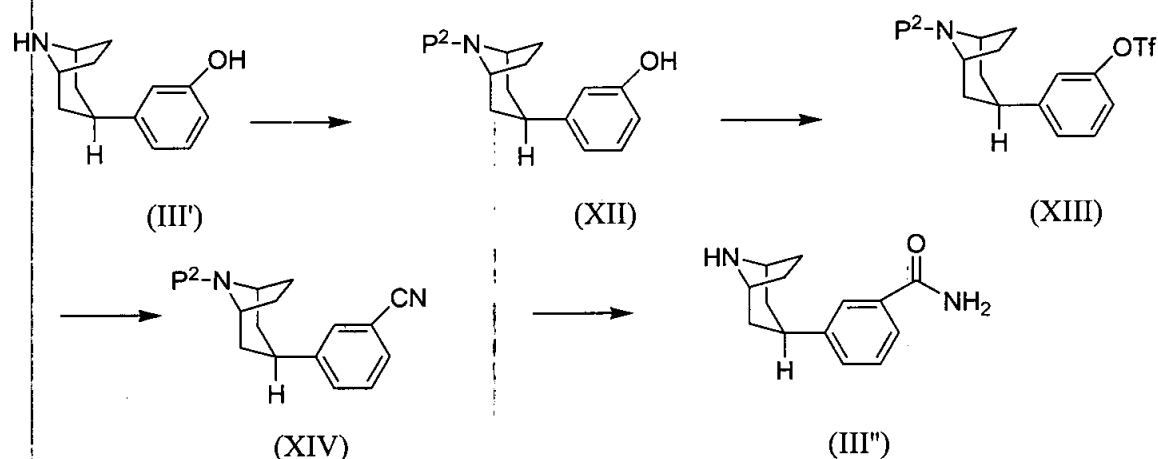
El intermediario (III') se puede aislar por medio de procedimientos convencionales en forma de una base libre o como una sal de bromhidrato. La cristalización de la sal de bromhidrato provee el intermediario (III') con alta estereoespecificidad en la configuración *endo* (relación *endo* a *exo* mayor que 25 99,1:0,8).

Tal como se describe en los siguientes ejemplos, se pueden usar alternativamente ciertas variaciones del proceso anterior para preparar el intermediario (III'). Por ejemplo, se pueden usar diferentes reactivos para eliminar el hidroxilo de (IX) para obtener el intermediario (X), que se puede aislar

como una base libre en lugar de en forma salina. En otra secuencia de proceso alternativa más, el tratamiento del intermediario (IX) con tribromuro de boro o HBr elimina el grupo metilo cuando elimina el sustituyente hidroxil.

Un proceso para preparar el intermediario (III'') en el que la variable R^1 es $-C(O)NH_2$ usa (III') como un material de partida tal como se indica en el Esquema E.

Esquema E



donde $-OTf$ representa sulfonato de trifluorometano (comúnmente triflato) y P^2 representa un grupo protector de amino.

Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector, en primer lugar, se hace reaccionar el feniltropano (III') típicamente con aproximadamente 1 equivalente de dicarbonato de di-ter-butilo (comúnmente Boc_2O) para proporcionar el intermediario protegido con Boc (XII). Los reactivos se enfrían típicamente hasta aproximadamente $0^\circ C$ y luego se dejan calentar hasta temperatura ambiente durante un período de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas. Cuando se usan trifluoroacetilo como el grupo protector, típicamente (III') se hace reaccionar con aproximadamente 2 equivalentes de anhídrido de trifluoroacetilo para formar el intermediario protegido (XII). A continuación, el intermediario (XII) en un diluyente inerte se pone en contacto con un ligero exceso, por ejemplo, de aproximadamente 1,1 equivalentes de cloruro de trifluorometansulfonilo en presencia de entre

aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de base para proporcionar el intermediario (XIII), que se puede aislar por medio de procedimientos convencionales. La reacción de (XIII) con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de metal de transición, provee el intermediario (XIV).

- 5 Esta reacción se lleva típicamente a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 120 °C bajo una atmósfera inerte durante aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

- Finalmente, se hidroliza el intermediario de nitrilo (XIV) y se desprotege
10 para proporcionar el intermediario de carboxamida (III"). Típicamente, en esta reacción, cuando P² es Boc, el intermediario (XIV) en un solvente ácido, por ejemplo, trifluoroacético, se pone en contacto con entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en el rango de temperaturas de entre aproximadamente
15 50 °C y aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El producto se aísla típicamente en forma de base libre. De modo alternativo, la transformación de (XIV) en (III") se lleva a cabo en dos etapas en las que el sustituyente de nitrilo del intermediario (XIV) primero se hidroliza en la
20 carboxamida por reacción en carbonato de potasio y peróxido de hidrógeno y luego el grupo protector de Boc se elimina por tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

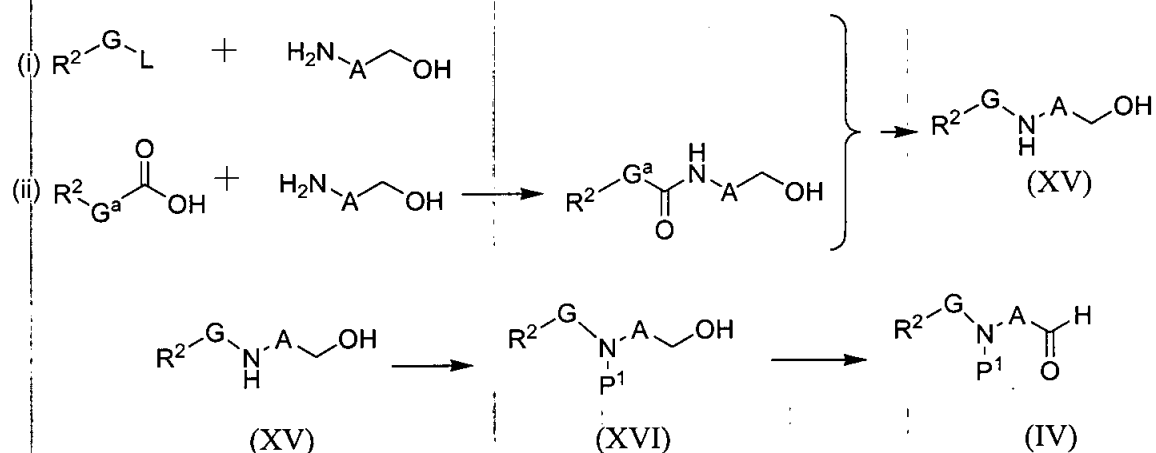
- Cuando se usa un grupo protector de trifluoroacetilo, el intermediario de nitrilo primero se hidroliza en la carboxamida en ácido sulfúrico concentrado
25 como se describió con anterioridad. La neutralización de la reacción de hidrólisis por adición de la base también elimina el grupo protector. El producto se aísla típicamente como la sal de ácido clorhídrico. En los ejemplos siguientes, se describe otra secuencia de reacción alternativa que utiliza un intermediario protegido de cianofeniltropano.

Un intermediario de la fórmula (III) en el que R^1 es $-NHS(O)_2R^c$, se puede preparar a partir del intermediario (XIII) del Esquema E. Como se describió, por ejemplo, en la Preparación 23 siguiente, se puede preparar un intermediario de la fórmula (III) en el que R^1 representa $-NHS(O)_2CH_3$, haciendo reaccionar el intermediario (XIII) con benzofenonimina en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un intermediario de 8-azabicyclooctano protegido sustituido con 3-aminofenilo que, a su vez, se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo para preparar un intermediario protegido en el que R^1 es $-NHS(O)_2CH_3$. El grupo protegido luego se elimina por medio de métodos convencionales, para proporcionar el intermediario de la fórmula (III).

El intermediario sustituido con triflato (XIII) también es útil como material de partida para la preparación de otros intermediarios clave en compuestos de la invención. Un intermediario de la fórmula (III) en el que R^1 es el éster, $-C(O)OR^a$ en donde R^a es alquilo C_{1-3} , se puede preparar por carbonilación catalizada con paladio de (XIII) en presencia de un solvente alcohólico R^aOH seguido de una etapa de desprotección. El intermediario (III) en el que R^1 es el ácido, $-C(O)OH$, se puede obtener por hidrólisis de la forma protegida del (III) en la que R^1 es el éster, en presencia de una base inorgánica y posterior desprotección. La reducción del intermediario de ácido protegido, usando, por ejemplo, un agente de reducción como borhidruro de sodio, puede proveer el intermediario de la fórmula (III) en el que R^1 es $-CH_2OH$ después de desprotección.

Los intermediarios de la fórmula (IV), usados en el Esquema B1, se pueden preparar a partir de un alcohol de la fórmula (XV) tal como se ilustra en el Esquema de proceso F:

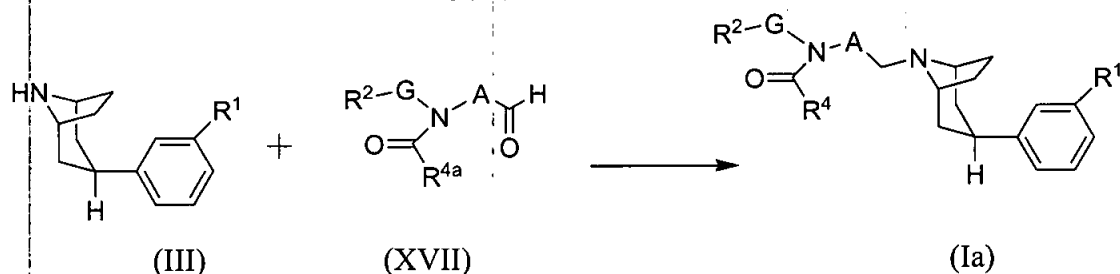
Esquema F



donde G^a se define de modo tal que G^a-CH_2 es G y L es un grupo saliente. El alcohol (XV) se puede preparar por medio del proceso de reacción (i) en el que un alcohol de la fórmula $H_2N-A-CH_2-OH$ se hace reaccionar con un haluro de alquilo sustituido de la fórmula R^2-G-L en condiciones similares a las descritas para la reacción del Esquema B2. El alcohol (XV) también se puede preparar por medio del proceso de reacción (ii) en condiciones típicas de acoplamiento de ácidos tal como se describió previamente, para formar la amida intermediaria que se reduce, por ejemplo, por medio de un procedo de reducción de borano, para proporcionar un alcohol intermediario de la fórmula (XV). A continuación, la adición de un grupo protector de amino por medio de procedimientos convencionales forma el intermediario (XVI) que se oxida para proporcionar un intermediario de la fórmula (IV). El intermediario (IV) se puede preparar y almacenar como un aducto de bisulfito, del cual se libera el aldehído antes de usar.

En un proceso alternativo para la preparación de compuestos de la invención de la fórmula (Ia), se hace reaccionar el intermediario de feniltropano (III) con un intermediario de la fórmula (XVII)

Esquema G



en condiciones similares a las descritas para la reacción inicial del Esquema B1. Cuando R^{4a} es una forma protegida de R^4 , se realiza una etapa final de desprotección para proporcionar el compuesto (Ia). El intermediario (XVII) se puede preparar por reacción del alcohol (XV) con el reactivo $R^{4a}C(O)-L$ para añadir $-C(O)R^{4a}$ al nitrógeno de (XV), seguido de oxidación del alcohol resultante en el aldehído (XVII). Los compuestos de urea de la invención de la fórmula (Ib) se pueden preparar por medio de procesos análogos a los mostrados en el Esquema G.

Otros detalles respecto de las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o sus intermediarios se describen en los siguientes ejemplos.

Conforme a ello, en un aspecto del método, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o derivados protegidos, que comprende (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con (i) un compuesto de la fórmula $R^{4a}C(O)-L$ o (ii) un compuesto de la fórmula $R^5-N=C=O$; o (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (XVII); y, opcionalmente eliminar el grupo o los grupos protectores de R^{4a} , para proporcionar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o derivados protegidos.

En aspectos separados, la invención también provee un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (III), en donde las variables R^1 , R^2 , G y A adoptan cualquiera de los valores descritos en los aspectos de la invención revelada con anterioridad. En particular, la invención provee un compuesto de la fórmula (II), en donde R^1 es $-C(O)NH_2$, R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde

ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo, G es $-\text{CH}_2-$ y A es $-\text{CH}_2-$. Además, en otro aspecto específico, la invención provee un compuesto de la fórmula (III), en donde R^1 es $-\text{OR}^a$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ o en donde R^1 es $-\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

5

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de 8-azabicyclooctano de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición farmacéutica o formulación. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al
10 paciente por medio de cualquier ruta aceptable de administración que incluye, pero sin limitación, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalación, tópico (incluso transdérmico) y parenteral.

Conforme a ello, en uno de sus aspectos de las composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador
15 o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea. Cuando se tratan composiciones, el "compuesto de la invención"
20 también se puede referir en la presente al "agente activo". Tal como se usa en la presente, la expresión "compuesto de la invención" incluye compuestos de la fórmula (I), así como las especies representadas en la fórmula (I'). "Compuesto de la invención" incluye, además, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto salvo que se indique otra cosa.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Típicamente, estas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95% en peso en peso de agente activo; con preferencia, de

aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso; y con mayor preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 60% en peso de agente activo.

Se puede usar cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular o combinaciones de portadores o excipientes dependerá del modo de administración que se usa para tratar a un paciente particular o un tipo de condición médica o estado patológico. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica apropiada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los especialistas en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los portadores o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención son asequibles en comercios. A modo de mayor ilustración, las técnicas de formulación convencionales se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Formulas and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, tales como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras en supositorio; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico;

soluciones de buffer de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando cuidadosa e íntimamente el agente activo con un portador farmacéuticamente
5 aceptable y uno o varios ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente combinada se puede moldear luego o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos convencionales y equipo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de unidad de dosis. La expresión "forma de
10 unidad de dosis" se refiere a una unidad físicamente discreta para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o varias unidades adicionales. Por ejemplo, estas formas de unidad de dosis pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares o
15 envases de unidades apropiados para la administración parenteral.

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

Cuando se pretende para la administración oral en una forma de
25 dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el agente activo y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Opcional o alternativamente, estas formas de dosificación sólida también pueden comprender: rellenos o

extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes que retardan la solución, como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de ellos; agentes colorantes; y agentes tampón.

Los agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propilgalato, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, acetato-trimellitato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden formular para proporcionar la liberación lenta o controlada del agente activo

usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y se pueden formular de modo tal que liberen el
5 ingrediente activo sólo o preferencialmente en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o varios de los excipientes antes descritos.

10 Las formas de dosificación líquidas apropiadas para administración oral incluyen, a modo de ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de
15 solubilización y emulsificantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de ellos. Las
20 suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo alcoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de ellos.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía
25 parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo típicamente se mezcla con un vehículo apropiado para administración parenteral que incluye, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución fisiológica, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites

vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o varios antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsificantes, agentes tampón o agentes de dispersión. Estas formulaciones se
5 pueden quedar estériles por uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor.

De modo alternativo, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para administrar por inhalación. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administrar por inhalación serán típicamente en forma de un
10 aerosol o un polvo. Estas composiciones se administran en general usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un inhalador de dosis graduadas, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de suministro similar.

Cuando se administran por inhalación usando un recipiente presurizado,
15 las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el ingrediente activo y un propelente apropiado, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un
20 compuesto de la invención y un polvo apropiado para usar en un inhalador de polvos. Las bases en polvo apropiadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar transdérmicamente usando sistemas de suministro transdérmico conocidos y
25 excipientes. Por ejemplo, el agente activo se puede mezclar con mejoradores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares y se puede incorporar en un parche o un sistema de suministro similar. Los excipientes adicionales que incluyen agentes

gelantes, emulsificantes y buffers, se pueden usar en estas composiciones transdérmicas si se desea.

Si se desea, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con uno o varios otros agentes terapéuticos. En esta forma de
5 realización, un compuesto de esta invención se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente está presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente de forma simultánea o secuencial.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I se puede combinar con un
10 segundo agente terapéutico usando procedimientos convencionales y equipamiento para formar una composición que comprende un compuesto de la fórmula I y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, los agentes terapéuticos se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
15 fórmula I, un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición se mezclan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra luego en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualquiera de las rutas descritas en la presente. De modo alternativo, los agentes terapéuticos pueden
20 quedar separados y distintos antes de administrarlos al paciente. En esta forma de realización, los agentes no se mezclan físicamente antes de la administración, pero se administran simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Estas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas como un kit. Los dos agentes terapéuticos
25 en el kit se pueden administrar por medio de la misma ruta de administración o por medio de diferentes rutas de administración.

Cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la presente invención se puede usar como el segundo agente terapéutico. En particular, los agentes procinéticos que actúan por medio de mecanismos

distintos del antagonismo del receptor opioide mu se pueden usar en combinación con los presentes compuestos. Por ejemplo, se pueden usar agonistas del receptor 5-HT₄, tales como tegaserod, renzapride, mosapride, prucalopride,

5 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida de ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico, {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-
10 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico o éster metílico del ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)amino]metil}-piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico como el
segundo agente terapéutico.

Los agentes procinéticos adicionales apropiados incluyen, pero sin limitación, agonistas del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, pumosestrag), antagonistas del receptor 5-HT_{1A} (por ejemplo, AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ejemplo, PD-217014), abridores del canal de cloruro (por ejemplo, lubiprostona),
15 antagonistas de dopamina (por ejemplo, itopride, metaclopramide, domperidone), agonistas de GABA-B (por ejemplo, baclofeno, AGI 006), agonistas de opioides kappa (por ejemplo, asimadolina), antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (por ejemplo, acotiamida), agonistas de motilina (por ejemplo, mitemcinal), activadores de la guanilato ciclase (por ejemplo, MD-
20 1100) y agonistas de grelina (por ejemplo, Tzp 101, RC 1139).

Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes terapéuticos opioides. Estos agentes opioides incluyen, pero sin limitación, morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y
25 heroína.

Numerosos ejemplos adicionales de estos agentes terapéuticos se conocen en la técnica y se puede emplear cualquiera de tales agentes terapéuticos conocidos en combinación con los compuestos de esta invención. Los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad

terapéuticamente efectiva, es decir, en cualquier cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministra con un compuesto de la invención. Las dosis apropiadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención están
5 típicamente en el rango de aproximadamente 0,05 µg/día hasta aproximadamente 100 mg/día.

Conforme a ello, las composiciones farmacéuticas de la invención optionalli incluyen un segundo agente terapéutico como se describió con anterioridad.

10 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

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

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

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

Un compuesto de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg) se mezclan con cuidado
20 y luego se pasan a través de un tamiz norteamericano N.º 45 de malla. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: Cápsulas de gelatina para administración oral

Un compuesto de la invención (10 mg), monooleato de polioxietilensorbitano (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) se mezclan con
25 cuidado y luego se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: Comprimidos para administración oral

Un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un filtro norteamericano N.º 45 de malla y se mezclan cuidadosamente. Una solución de polivinilpirrolidona (10% en peso en agua, 4 mg) se mezcla con los polvos resultantes y esta mezcla se hace pasar luego a través de un tamiz norteamericano N.º 14 de malla. Los gránulos así producidos se secan a 50–60 °C y se pasan a través de un tamiz norteamericano N.º 18 de malla. El carboximetilalmidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), que previamente se habían pasado por un tamiz norteamericano N.º 60 de malla, se añaden luego a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para obtener un comprimido de 100 mg de peso.

Ejemplo de formulación E: Comprimidos para administración oral

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

Ejemplo de formulación F: Comprimidos de ranura única para administración oral

Un compuesto de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan con cuidado y luego se comprimen para formar un comprimido de ranura única (215 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación G: Suspensión para administración oral

Los siguientes ingredientes se mezclan bien para formar una suspensión para la administración oral que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 mL de suspensión:

	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto de la invención	0,1 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro de sodio	2,0 g
5	Metilparabeno	0,15 g
	Propilparabeno	0,05 g
	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (70% solución)	12,85 g
	Goma Vee k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
10	Saborizante	0,035 mL
	Colorante	0,5 mg
	Agua destilada	csp. 100 mL

Ejemplo de formulación H: Composición de polvo seco

15 Un compuesto micronizado de la invención (1 mg) se mezcla con lactosa (25 mg) y luego se carga en un carrete de inhalación de gelatina. El contenido del carrete se administra usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

20 Un compuesto de la invención (0,1 g) se mezcla con 0,1 M de solución buffer de citrato de sodio (15 mL). El pH de la solución resultante se ajustó en pH 6 usando 1 N de ácido clorhídrico acuoso o 1 N de hidróxido de sodio acuoso. Luego se agrega solución salina normal estéril en buffer citrato para proporcionar un volumen total de 20 mL.

25 Se entenderá que cualquiera de las formas de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal o solvato farmacéutico) adecuado para el modo particular de administración, se puede usar en las composiciones farmacéuticas antes analizadas.

Utilidad

Los compuestos 8-azabicyclooctano de la invención son antagonistas del receptor opioide μ y, en consecuencia, se espera que sean útiles para tratar condiciones médicas mediadas por receptores opioides μ o asociados con actividad de receptor opioide μ , es decir, condiciones médicas que se alivian por tratamiento con un antagonista de receptor opioide μ . En particular, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar efectos adversos asociados con el uso de analgésicos opioides, es decir, síntomas tales como constipación, disminución del vaciamiento gástrico, dolor abdominal, gases, náuseas y reflujo gastroesofágico, denominados en conjunto disfunción intestinal inducida por opioides. También se espera que los antagonistas de receptor opioide μ de la invención sean útiles para tratar íleo posoperatorio, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal que tiene lugar después de cirugía abdominal o de otro tipo. Además, se ha sugerido que los compuestos antagonistas de receptor opioide μ se pueden usar para revertir náuseas y vómitos inducidos por opioides. Además, los antagonistas de receptor opioide μ que exhiben cierta penetración central pueden ser útiles para el tratamiento de dependencia o adicción a fármacos narcóticos, alcohol o juego o para prevenir, tratar y/o reducir la obesidad.

Dado que los compuestos de la invención incrementan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos animales, se espera que los compuestos sean útiles para tratar trastornos del tracto GI causados por motilidad reducida en mamíferos, incluso humanos. Dichos trastornos de la motilidad GI incluyen, a modo de ilustración, constipación crónica, síndrome de intestino irritable con predominio de constipación (C-IBS), gastroparesia diabética e idiopática y dispepsia funcional.

En consecuencia, en un aspecto, la invención provee un método para incrementar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente

efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

5 Cuando se usa para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otras condiciones mediadas por los receptores opioides mu, los compuestos de la invención típicamente se administran por vía oral en una única dosis diaria o en dosis múltiples por día, si bien se pueden usar otras formas de administración. Por ejemplo, en particular cuando se usan para tratar íleo posquirúrgico, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad
10 total administrada por día típicamente es determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluso la condición tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

15 Las dosis adecuadas para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por receptores opioides mu varía de aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluso de aproximadamente 0,0007 hasta aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un humano promedio de 70 kg, esto sería una cantidad de
20 aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día de agente activo.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides. Cuando se usan para tratar disfunción intestinal inducida por opioides, los compuestos de la invención
25 típicamente se administran por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. De preferencia, la dosis para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides varía de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar íleo posquirúrgico. Cuando se usan para tratar íleo posquirúrgico, los compuestos de la invención generalmente se administran por vía oral o intravenosa en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. Con
5 preferencia, La dosis para tratar íleo posquirúrgico varía de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por día.

La invención también provee un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con actividad de receptores opioides μ , en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Tal como se describió antes, los compuestos de la invención son antagonistas de receptor de opioide μ . La invención también provee, entonces, un método para antagonizar un receptor opioide μ en un mamífero, en donde
15 el método comprende administrar un compuesto de la invención al mamífero.

Los antagonistas de receptor de opioide μ de la invención opcionalmente se administran en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s), en particular, en combinación con agentes procinéticos que actúan por mecanismos distintos de los de los opioides μ . En consecuencia,
20 en otro aspecto, los métodos y composiciones de la invención también comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente procinético.

Además, los compuestos de la invención también son útiles como herramientas de investigación o de estudio de sistemas o muestras biológicas que tienen receptores opioides μ , o para descubrir nuevos compuestos que
25 tienen actividad de receptores opioides μ . Se puede emplear cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga receptores opioides μ en dichos estudios, que pueden ser conducidos *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativos para dichos estudios incluyen, sin limitaciones, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido,

mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayos, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de poner en contacto un sistema o muestra biológica que comprende un receptor opioide μ con un compuesto de la invención son determinados mediante procedimientos y equipos convencionales, tales como el

5 ensayo de fijación de radioligandos y el ensayo funcional descritos en la presente u otros ensayos funcionales conocidos en la técnica. Dichos ensayos funcionales incluyen sin limitaciones, cambios mediados por ligando de monofosfato de adenosina cíclica intracelulares (cAMP), cambios mediados por ligando de la actividad de la enzima adenililciclase, cambios mediados por

10 ligando en la incorporación de análogos de trifosfato de guanosina (GTP), tales como [^{35} S]GTP γ S (5'-O-(γ -tio)trifosfato de guanosina) o GTP-Eu, en membranas aisladas por intercambio catalizado por receptor de análogos de GTP por análogos de GDP, y cambios mediados por ligando de los iones calcio libres intracelulares. Una concentración adecuada de un compuesto de la

15 invención para dichos estudios generalmente varía de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 500 nanomolar.

Cuando se usan compuestos de la invención como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptores opioides μ , los datos de fijación o funcionales para un compuesto

20 de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de fijación o funcionales del receptor opioide μ para un compuesto de la invención, a fin de identificar compuestos de prueba que tengan actividad de fijación o funcionales superiores, si los hubiera. Este aspecto de la invención incluye, como formas de realización diferentes, la generación de datos de

25 comparación (mediante el uso de ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba para identificar los compuestos de prueba de interés.

Entre otras propiedades, se halló que los compuestos de la invención exhiben potente fijación a los receptores opioides μ y escaso o ningún agonismo en ensayos funcionales de receptor μ . En consecuencia, los

compuestos de la invención son potentes antagonistas de receptor de opioide mu. Además, los compuestos de la invención demostraron tener predominio de actividad periférica, comparada con la actividad del sistema nervioso central en modelos animales. En consecuencia, es de esperar que estos compuestos
5 reviertan las reducciones de motilidad GI inducidas por opioides sin interferir con los efectos central beneficiosos de la analgesia. Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, se pueden demostrar usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ensayos representativos se describen con mayor detalle en los siguientes
10 ejemplos.

EJEMPLOS 1

Los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención y no se construyeron para limitar el alcance de la invención de modo
15 alguno. En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, salvo que se indique otra cosa. Las abreviaturas no definidas más abajo tienen sus significados aceptados en general.

	Boc	=	ter-butoxicarbonilo
	(Boc) ₂ O	=	dicarbonato de di-ter-butilo
20	DABCO	=	1,4-diazaobis[2,2,2]octanotrietilendiamina
	DCM	=	diclorometano
	DIPEA	=	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	=	dimetilacetamida
	DMAP	=	dimetilaminopiridina
25	DMF	=	N,N-dimetilformamida
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	EtOAc	=	acetato de etilo
	EtOH	=	etanol

	HATU	=	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	MeCN	=	acetonitrilo
	MeOH	=	metanol
5	MeTHF	=	2-metiltetrahidrofurano
	MTBE	=	éster ter-butilmetílico
	PiBop	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio
	TFA	=	ácido trifluoroacético
10	THF	=	tetrahidrofurano

Los reactivos (incluyendo las aminas secundarias) y los solventes se adquirieron de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se usaron sin ulterior purificación. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, salvo que se señale otra cosa. El progreso de las mezclas de reacción se controló por medio de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC analítica) y espectrometría de masa, cuyos detalles se indican más abajo y por separado en ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de reacción se elaboraron tal como se describió específicamente en cada reacción; se purificaron comúnmente por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura y solvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de rutina por HPLC preparativa; a continuación se describe un protocolo general. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masa y ^1H -RMN. Para la medición de RMN, se disolvieron muestras en solventes deuterados (CD_3OD , CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$) y los espectros de ^1H -RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masa de los compuestos se llevó a cabo por medio de un método de ionización por electronebulización (ESMS) con un

instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1100 LC/MSD.

Preparación 1: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol
a. Preparación de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona

5 Una mezcla de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (20,5 g, 155,1 mmol), agua (42,5 mL) y HCl concentrado (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. A esta mezcla de agitación se añadió secuencialmente agua (62,5 mL), una solución premezclada de bencilamina (17,9 mL, 162,9 mmol), agua (87,5 mL) y HCl concentrado (23 mL), una solución
10 premezclada de ácido 1,3-acetondicarboxílico (25 g) y agua (100 mL) y una solución de Na₂HPO₄ (16,5 g) en agua (50 mL). La mezcla resultante se ajustó a pH 4 a 5 con NaOH acuoso al 40% y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl concentrado y se calentó hasta 85 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la
15 mezcla se alcalinizó con NaOH acuoso al 20%, se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite oscuro que se purificó por cromatografía flash en columna. El producto se eluyó con acetato de etilo al 20%/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se
20 concentraron para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento (16,17 g).

b. Preparación de 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

Una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (7,28 g, 33,8
25 mmol) en THF seco (113 mL) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. A esta solución fría se añadió una solución 1,0 M de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en THF (44 mL) a través de un embudo de goteo. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió

bromuro de 3-metoxifenilmagnesio adicional (30 mL, 30,0 mmol) en THF. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente nuevamente después de la adición y se agitó durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica
 5 se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con 5% (200 mL), 10% (200 mL), 15% (200 mL), 20% (200 mL), 30% (200 mL) y 100% de acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento claro (4,0 g).
 10 Se recuperó el material de partida (3,87 g). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅NO₂ 324,20; experimental 324,5.

c. Preparación de 3-(8-bencil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-fenol

A una solución de 8-bencil-3-*endo*-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (4,65 g, 14,4 mmol) en diclorometano (70 mL) a 0 °C
 15 se añadió tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (28 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante una hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con metanol tres veces. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (20 mL), se filtró y se
 20 purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (4,6 g). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₁NO 292,17; experimental 292,3.

d. Síntesis de 3-*endo*-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

A una solución de la sal de TFA de 3-(8-bencil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-fenol (2,0 g) en etanol (200 mL) a temperatura ambiente se añadió
 25 hidróxido de paladio sobre carbón (50% en peso de agua, 20% p/p sobre carbón, 800 mg). La suspensión resultante se desgasificó y se trató durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se enjuagó con etanol. El filtrado se concentró para dar la sal de TFA

del compuesto del título (1,2 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{13}H_{17}NO$ 204,14; experimental 204,3.

Preparación 2: Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-bencilamino-etil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol

5 a. Preparación de 3-*endo*-[8-(2,2-dimetoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol

A una suspensión agitada de 3-*endo*-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (2,0 g, 6,3 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) a temperatura ambiente se añadió secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (814 mg, 6,3 mmol), 2,2-dimetoxiacetaldehído (1,31 g, 12,6 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (1,73 g, 8,19 mmol). La mezcla resultante se sonicó para ayudar a disolver y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{17}H_{25}NO_3$ 292,19; experimental 292,3.

15 b. Preparación de [3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-acetaldehído

El producto oleoso de la etapa previa se trató con HCl acuoso 6 N (30 mL) a temperatura ambiente durante dos días. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo luego se disolvió en agua y se liofilizó para dar el intermediario del título como su sal de HCl (1,3 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{15}H_{19}NO_2$ 246,15; experimental 246,1.

20 c. Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol

A una solución agitada de la sal de HCl de [3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-acetaldehído (384 mg, 1,36 mmol) en diclorometano (4,5 mL) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (374 mg, 1,76 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (176 mg, 1,36 mmol) y bencilamina (175 mg, 1,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio

saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal bis TFA (191 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₈N₂O 337,23; experimental 337,3.

Preparación 3:

De acuerdo con el método de Preparación 2, etapa c, sustituyendo el reactivo de amino apropiado con bencilamina, se prepararon las sales bis TFA de los siguientes compuestos:

3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₄N₂O 343,28; experimental 343,5.

3-*endo*-{8-[2-(3-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇FN₂O 355,22; experimental 355,5.

3-*endo*-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₆F₂N₂O 373,21; experimental 373,3.

3-*endo*-{8-[2-(4-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇FN₂O 355,22; experimental 355,3.

3-*endo*-{8-[2-(4-clorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇ClN₂O 371,19; experimental 371,4.

Preparación 4: Síntesis de 3-*endo*-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

a. Preparación de éster 8-bencil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-ílico de ácido trifluorometansulfónico

A una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (12,8 g, 59,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) a -78 °C se añadió una solución 1,0 M de hexametildisilazano de sodio (77 mL, 77,4 mmol) en THF gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir una solución de THF (100 mL) de *N*-feniltrifluorometansulfonimida (PhNHTPh₂) (25

g, 69,9 mmol). Después de aproximadamente 40 minutos, la cromatografía en capa fina indicó que la reacción no estaba completa. Se agregó PhNTPPh₂ (2,0 g) adicional en THF. Después de 30 minutos, la reacción se neutralizó con cloruro de amonio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado dos veces, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo luego se purificó por cromatografía flash y se eluyó con 0% (500 mL) a 5% (500 mL) a 10% (500 mL) a 15% (500 mL) a 20% (100 mL) de acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar un aceite amarillento (25,6 g, 10 contaminado con *N*-feniltrifluoro-metansulfonamida (PhNHTPh). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₁₆F₃NO₃S 348,09; experimental 348,0.

b. Preparación de 8-bencil-3-(3-benciloxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

A una solución del producto de la etapa previa (24,6 g, contaminado con PhNHTPh) en THF (120 mL) y DMA (120 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido 3-benciloxifenilborónico (16,46 g), carbonato de potasio (19,9 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g). La mezcla resultante se desgasificó, se inundó con nitrógeno y luego se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró para dar un aceite espeso oscuro que se purificó por cromatografía flash (y se eluyó con 40% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el intermediario del título (6,9 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₂₇NO 382,22; experimental 382,5.

c. Preparación de 3-endo-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

A hidróxido de paladio (3,5 g, 20% p/p sobre carbón) se añadió el producto de la etapa previa (6,9 g) en etanol (50 mL). La suspensión se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró para obtener el intermediario del título (5,6 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₃H₁₇NO 204,14; experimental 204,3.

d. Preparación de éster ter-butilico del ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

El producto de la etapa previa (5,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (75 mL) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (3,6 mL). A la solución agitada, dicarbonato de di-ter-butilo (5,4 g) disuelto en THF (20 mL) se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con metanol, se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con HCl 1,0 N (100 mL), seguido de cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica se trató con sulfato de sodio anhidro y el solvente se secó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexanos) para obtener el intermediario del título crudo (3,4 g). El sólido resultante se disolvió con acetato de etilo (10 mL) y se calentó hasta 50 °C, seguido de la adición de heptano (50 mL). La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales resultantes se filtraron para dar el intermediario del título (2,2 g).

e. Síntesis de 3-endo-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

Se trató éster ter-butilico del ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (2,5 g) con diclorometano (10 mL) y TFA (10 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se coevaporó con acetato de etilo cuatro veces para dar un sólido blanco y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (3,5 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₃H₁₇NO 204,14; experimental 204,3.

Preparación 5: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

25 a. Preparación de 8-bencil-3-exo-(3-bromofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

A una solución de 1,3-dibromobenceno (7,4 g, 31,3 mmol) en THF anhidro (80 mL) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (20 mL, 31,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir una solución de 8-bencil-8-

azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (4,5 g, 20,9 mmol) en THF anhidro (20 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora y luego hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La
 5 capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía flash. El producto se eluyó con 20% (300 mL) a 30% (600 mL) de acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento (6,1 g). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}$
 10 372,10; experimental 372,3, 374,2 (isotópo).

b. Preparación de 3-exo-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzonitrilo

A una solución del producto de la etapa previa (6,1 g, 16,4 mmol) en DMF anhidra (82 mL) se añadió cianuro de cinc (2,89 g, 24,6 mmol). La suspensión
 15 se desgasificó y se inundó con nitrógeno antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,84 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción resultante luego se calentó hasta $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se enjuagó con acetato de etilo. La capa orgánica luego se
 20 lavó con agua tres veces. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente 25 mL y luego se extrajeron cuatro veces con HCl acuoso 1 N. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico dos veces y luego se alcalinizaron hasta pH 10 con NaOH (pellet). La solución básica se extrajo tres veces con
 25 acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento (4,0 g). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 319,18; experimental 319,3.

c. Preparación de 3-exo-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de 3-exo-(8-bencil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzonitrilo (3,74 g, 11,76 mmol) en DMSO (80 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (243 mg) seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (6 mL) gota a gota. El progreso de la reacción se controló por medio de espectrometría de masa. Después de aproximadamente 2,5 h, la reacción estaba completa. La reacción se neutralizó con agua (140 mL). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera semisaturada (5 x 40 mL) o hasta que una tira de ensayo de almidón de yodo indicó que no quedaba más peróxido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título como un sólido blanco (3,15 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{24}N_2O_2$ 337,19; experimental 337,3.

15 d. Preparación de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)benzamida

El producto de la etapa previa (3,15 g) se trató con TFA (30 mL) a 75 °C durante cuatro horas. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (15 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del intermediario del título en forma de un sólido blanco. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{22}N_2O$ 319,18; experimental 319,3.

e. Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

La sal de TFA de 3-endo-(8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)benzamida (3,0 g) se disolvió en etanol (50 mL) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de paladio sobre carbón (50% en peso de agua, Pd sobre base seca al 20%, 300 mg). La suspensión resultante se desgasificó y se inundó con nitrógeno tres veces y luego se expuso a una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se enjuagó con etanol. El filtrado se concentró para dar un aceite amarillento claro que se volvió espuma después de secar al vacío para dar el compuesto del título en

forma de su sal TFA (2,2 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{14}H_{18}N_2O$ 231,15; experimental 231,3.

Preparación 6: Síntesis de 3-endo-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

5 a. Preparación de 3-endo-[8-(2,2-dimetoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

A una solución de la sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida, preparada de acuerdo con el método de Preparación 5 (1,03 g, 2,98 mmol) en diclorometano (15,0 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (385 mg, 2,98 mmol) seguido de 2,2-dimetoxi-acetaldehído (621 mg, 5,96 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (821 mg, 3,87 mmol). La mezcla resultante se sonicó para ayudar a disolver. Después de aproximadamente 30 minutos, la reacción se concentró. El residuo resultante se coevaporó con metanol dos veces y luego se disolvió en ácido acético al 50% en
10 agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el intermediario del título en forma de su sal TFA (577 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 319,20; experimental 319,3.

b. Preparación de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

20 El producto de la etapa previa (577 mg) se trató con HCl 6 N (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se liofilizó para dar el intermediario del título como su sal de HCl (554 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_2$ 273,16; experimental 273,1.

25 c. Síntesis de 3-endo-[8-(2-bencilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

A una suspensión de la sal de HCl de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo [3,2,1]oct-3-il]benzamida (220 mg, 0,71 mmol) en una mezcla de diclorometano (3 mL) y DMF (1 mL) a temperatura ambiente se añadió

triacetoxiborhidruro de sodio (196 mg, 0,92 mmol) seguido de bencilamina (91 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (92 mg, 0,71 mmol). 30 minutos más tarde, la espectrometría de masa (spray de electrones) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y luego salmuera, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal bis TFA (27 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₉N₃O 364,24; experimental 364,3.

10 **Preparación 7: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida**

A una solución de la sal de HCl de 3-*endo*-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida (554 mg, 1,80 mmol) en diclorometano (9,0 mL) a 0 °C se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (496 mg, 2,34 mmol) seguido de ciclohexilmetilamina (244 mg, 2,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (233 mg, 1,80 mmol). El baño de enfriamiento de agua helada se retiró después de la adición y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante una hora. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal bis TFA (400 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₅N₃O 370,29; experimental 370,5.

Preparación 8: Síntesis de éster *ter*-butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbámico

25 **a. Preparación de 2-(ciclohexilmetilamino)etanol**

Una mezcla de bromuro de ciclohexilmetilo (23,2 g, 131 mmol) y etanolamina (47,9 g, 786 mmol) en EtOH (131 mL) se calentó a 75 °C durante 2 horas. El análisis de RMN de una alícuota mostró que la reacción estaba completa. La reacción luego se concentró para eliminar el etanol y el residuo

resultante se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento claro (10,57 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_9H_{19}NO$ 158,16; experimental 158,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3,59 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,6–1,77 (m, 6H), 1,36–1,6 (m, 1H), 1,10–1,28 (m, 2H), 0,82–0,95 (m, 2H).

b. Preparación de éster ter-butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-hidroxietil)carbámico

10 A la solución del producto de la etapa previa (10,57 g, 67,3 mmol) en DCM (200 mL) a 0 °C se añadió una solución de di-ter-butildicarbonato (13,2 g, 60,57 mmol) en DCM (100 mL) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (3 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y salmuera (100 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio, la capa orgánica se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillento claro (16,5 g). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3,71–3,73 (m, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,03–3,05 (m, 2H), 1,61–1,72 (m, 6H), 1,3–1,5 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,14–1,21 (m, 2H), 0,86–0,91 (m, 2H).

20 c. Síntesis de éster ter-butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbámico

Al producto de la etapa previa (16,5 g, 64,2 mmol) en DCM (256 mL) a 0 °C se añadió secuencialmente dimetilsulfóxido (7,52 g, 96,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (20,74 g, 160,5 mmol) y complejo de piridina-trióxido de azufre (25,5 g, 160,5 mmol). 30 minutos más tarde, el análisis de RMN de una alícuota mostró la reacción estaba completa. La mezcla luego se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (3 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se filtró a través de un taco de gel de sílice y se eluyó con DCM. Después de concentrar, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillento claro (10,46 g). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 9,55 (s, 1H),

3,88 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,07–3,15 (m, 2H), 1,56–1,72 (m, 6H), 1,3–1,5 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,1–1,25 (m, 2H), 0,87–0,98 (m, 2H).

Preparación 9: Síntesis de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

5 a. Preparación de éster ter-butilico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}ciclohexilmetil-carbámico

A una solución agitada de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (1,16 g, 5,0 mmol) preparada de acuerdo con la secuencia de proceso de Preparación 13, en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió una solución de éster ter-
10 butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbámico (1,53 g, 6,0 mmol) en DCM (5 mL) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (1,27 g, 6,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos hasta determinar que la reacción por espectrometría de masa estaba completa. La mezcla luego se
15 diluyó con DCM, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₃N₃O₃ 470,34; experimental 470,6.

20 b. Síntesis de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

El residuo oleoso de la etapa previa se disolvió en DCM (12 mL) y se trató con TFA (12 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos. La reacción se juzgó completa por medio de espectrometría de masa. La mezcla luego se concentró y se coevaporó tres veces con acetato de etilo, se diluyó con
25 DCM y se alcalinizó hasta pH 8,0 con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con DCM una vez más. La capa orgánica combinada luego se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarronado. El posterior secado al vacío dio una espuma amarronada clara (1,34 g). (m/z): [M+H]⁺ calc. para

$C_{23}H_{35}N_3O$ 370,29; experimental 370,4. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,70–7,72 (m, 1H), 7,54–7,56 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 1H), 3,43 (brs, 2H), 3,16–3,21 (m, 1H), 3,06–3,10 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 7,2Hz$, 2H), 2,65–2,69 (m, 2H), 2,05–2,51 (m, 2H), 2,01–2,05 (m, 2H), 1,79–1,91 (m, 8H), 1,60–1,63 (m, 2H), 1,27–1,42 (m, 3H), 1,09–1,17 (m, 2H).

Preparación 10: Síntesis de éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbencil)-carbámico

a. Preparación de 2-(4-trifluorometilbencilamino)etanol

De acuerdo con el método de Preparación 8, etapa a, se calentó bromuro de 4-trifluorometilbencilo (664 mg, 2,78 mmol) con etanolamina (1,02 g, 16,7 mmol) en etanol (3 mL) a 75 °C durante la noche. El producto se aisló para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento (585 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{10}H_{12}F_3NO$ 220,10; experimental 220,3. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,59 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 7,45 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66–3,70 (m, 2H), 2,80–2,83 (m, 2H).

b. Preparación de éster ter-butilico del ácido (2-hidroxietil)-(4-trifluorometilbencil)carbámico

De acuerdo con el método de Preparación 8, etapa b, el producto de la etapa previa (585 mg, 2,65 mmol) se trató con dicarbonato de di-ter-butilo (525 mg, 2,41 mmol) para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento claro (796 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,57 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 4,52 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 1,44 (brs, 9H).

c. Síntesis de éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbencil)carbámico

De acuerdo con el método de Preparación 8, etapa c, el producto de la etapa previa (796 mg, 2,49 mmol) se oxidó con complejo de trióxido de azufre – piridina (990 mg, 6,22 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillento claro (538 mg).

Preparación 11: Síntesis de 3-endo-{8-[2-(4-trifluorometilbencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol

a. Preparación de éster ter-butilico del ácido {2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-(4-trifluorometilbencil)carbámico

5 De acuerdo con el método de Preparación 9, etapa a, se hizo reaccionar éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)-(4-trifluorometil-bencil)carbámico (253 mg, 1,84 mmol) con la sal de TFA de 3-endo-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol, preparada por medio del método de Preparación 4 (126 mg, 0,92 mmol) para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento, que se usó
10 directamente en la siguiente etapa.

b. Síntesis de 3-endo-{8-[2-(4-trifluorometilbencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol

De acuerdo con el método de Preparación 9, etapa b, el producto de la etapa previa se trató con TFA (1,5 mL) y diclorometano (1,5 mL) y se purificó por
15 HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal bis TFA (142 mg). (m/z): $M+H^+$ calc. para $C_{23}H_{27}F_3N_2O$ 405,22; experimental 405,2. ^1H RMN (CD_3OH , 300 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 7,11–7,16 (m, 1H), 6,91–6,94 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62–6,65 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (brs, 2H), 3,52 (t, $J = 6,3Hz$, 2H), 3,31–3,39
20 (m, 2H), 3,13–3,20 (m, 1H), 2,52–2,59 (m, 4H), 2,02–2,06 (m, 2H), 1,87–1,90 (m, 2H).

Preparación 12: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

25 A un recipiente de 500 mL equipado con una barra de agitación magnética se añadió 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (21,44 g, 66,2 mmol) seguido de anhídrido acético (150 mL). Se agregó triflato de iterbio (20,51 g, 33,1 mmol) como un sólido y la reacción se solidificó. Se agregó anhídrido acético adicional (100 mL) para

suspender el sólido. La reacción luego se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. Se detuvo la agitación y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó cuidadosamente con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío para dar el
5 intermediario del título en forma de un aceite amarillo pegajoso (9,9 g, 48% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₃NO 306,19; experimental 306,3.

b. Preparación de 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

A un recipiente Parr pequeño que contenía el producto de la etapa previa (9,9 g, 32,5 mmol) se añadió etanol (70 mL). La mezcla se agitó a temperatura
10 ambiente hasta que el reactivo se disolvió por completo. A la solución se añadió hidróxido de paladio (4,45 g, ~50% en peso) en forma de un sólido, en porciones, con cuidado. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno seco y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (55 psi) durante la noche. Cuando la reacción estuvo completa por HPLC, la reacción se purgó con nitrógeno y se
15 filtró a través de Celite. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillo (6,9 g, 98% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₉NO 218,16; experimental 218,3.

c. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

A un recipiente de base redonda de 1 litro equipado con una barra de
20 agitación magnética, se añadió el producto de la etapa previa (6,9 g, 31,79 mmol) y diclorometano (200 mL). La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona hasta -78 °C durante 15 minutos. A la reacción enfriada se añadió tribromuro de boro en forma de una solución 1 M en diclorometano (64 mL, 63,59 mmol) rápidamente. La reacción se dejó calentar lentamente hasta
25 temperatura ambiente durante un período de 20 horas. Se añadió lentamente metanol para neutralizar la reacción. La barra de agitación se retiró y el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón quebradizo. El sólido se disolvió en metanol. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón quebradizo. El sólido se disolvió nuevamente en metanol. El solvente se eliminó al vacío para

dar un sólido marrón quebradizo que luego se secó al vacío. El sólido seco luego se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío para obtener el
5 intermediario del título en forma de un aceite amarillo. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{13}H_{17}NO$ 204,14; experimental 204,3.

d. Preparación de éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

A un recipiente de reacción de 500 ml que contenía 3-endo-(8-aza-
10 bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (2,5 g, 12,3 mmol) se añadió diclorometano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco y luego tetrahidrofurano (70 mL). A la suspensión se añadió luego *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (3 mL, 12,3 mmol) en una porción en forma de un líquido fundido. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante un período de 16 horas.
15 Cuando la reacción estuvo completa por HPLC, la mezcla de reacción se transfirió a un frasco más grande y se eliminó la mayor parte del solvente. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se
20 eliminó al vacío para obtener el intermediario del título crudo. El material crudo se cromatografió en gel de sílice usando 20-25% de acetato de etilo/hexanos como la fase móvil. Las fracciones se combinaron y el solvente se eliminó al vacío para dar 2,4 g de producto purificado. El material purificado se disolvió en diclorometano (~10 mL) y se añadieron hexanos (150 mL). El diclorometano se
25 eliminó por evaporación rotativa. La solución se transfirió a un matraz de Erlenmeyer y se añadieron algunos cristales en semilla de una preparación previa por medio del mismo método. La solución se dejó cristalizar durante la noche. Los cristales se aislaron por filtración y se lavó con hexanos. El secado al vacío dio el intermediario del título en forma de agujas blancas (1,01 g, 27% de

rendimiento). El licor madre comenzó a dar cristales, que luego se cosecharon, se recogieron, se lavaron con hexanos y se secaron al vacío para dar el intermediario del título en forma de agujas blancas (850 mg, 23% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{25}NO_3$ 304,19; experimental 304,3, 5 248,3 (principal – ter-butilo).

e. Preparación de éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-trifluorometansulfonilo-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

A un frasco de reacción de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco se añadió éster ter-butílico del ácido 10 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (587 mg, 1,94 mmol) y dimetilformamida (10 mL). La reacción se agitó hasta formar una solución, luego se agregaron carbonato de potasio (0,40 g, 2,90 mmol) y *N*-feniltrifluorometansulfonimida (1,03 g, 2,90 mmol) juntos como sólidos en una porción. La reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche. La reacción se 15 diluyó con 1:1 acetato de etilo:hexanos y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título en forma de un aceite incoloro (856 mg, >100% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{24}F_3NO_5S$ 436,14; experimental 436,2, 380,3 (principal – ter-butilo).

20 f. Preparación de éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

A un recipiente de base redonda de 1 litro equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco se añadió éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-trifluorometansulfonilo-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan- 25 8-carboxílico (38,4 g, 88,3 mmol) y dimetilformamida (320 mL). La solución se agitó durante 5 minutos para disolver todo el material de partida, luego se desgasificó al vacío. Se introdujo nuevamente una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada se añadió cianuro de cinc (15,5 g, 132 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,1 g, 4,41 mmol) juntos como sólidos en una

porción. La reacción se desgasificó nuevamente al vacío para eliminar el oxígeno incidental y se introdujo una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de isopropilo (500 mL). La solución turbia
5 resultante se filtró a través de Celite (10 g). La solución orgánica resultante se transfirió a un embudo de separación y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (30 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el
10 intermediario del título crudo en forma de cristales marrones cerosos (29,9 g, >100% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₂O₂ 313,19; experimental 313,3, 257,3 (principal – ter-butilo).

g. Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

Se pesó éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-aza-
15 bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (4,8 g, 15,36 mmol) en un recipiente de base redonda de 500 ml y se diluyó con DMSO (105 mL). Se añadió carbonato de potasio (3,18 g, 23,04 mmol) como un sólido seguido de peróxido de hidrógeno al 30% en agua (8 mL) cuidadosamente detrás de una protección. La reacción se agitó al aire durante la noche a temperatura ambiente. Cuando la reacción
20 estuvo completa por HPLC, se agregó agua (160 mL) y la reacción se extrajo en acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio (todas las capas acuosas se neutralizaron para peróxido con sulfito de sodio) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario protegido éster ter-butílico del ácido 3-
25 (3-carbamoilfenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico en forma de un aceite incoloro (4,8 g, 95% de rendimiento.) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₆N₂O₃ 331,20; experimental 331,4, 275,0 (principal – ter-butilo).

El intermediario protegida se trata con diclorometano y ácido trifluoroacético de acuerdo con el método de Preparación 4, etapa e para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título.

Preparación 13: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

A un recipiente de 3 bocas de 3 litros equipado con un agitador superior e inundado con nitrógeno seco, se añadió cloruro de cerio en polvo (88,2 g, 0,35 mol). El sólido se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (500 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A la suspensión se añadió bromuro de 3-metoxifenilmagnesio 1 M en THF (360 mL, 0,36 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a menos de 10 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Una solución de 8-bencil-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-ona (54,5 g, 0,25 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió luego gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 5 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se neutralizó con ácido acético acuoso al 10% (400 mL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió luego solución saturada de cloruro de sodio (400 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas para permitir completar la cristalización del producto en forma de la sal de acetato. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua fría (200 mL) seguido de acetato de isopropilo (200 mL) y se secaron al vacío para dar el intermediario del título en forma de un polvo cristalino blanco (91,1 g, 93% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅NO₂ 324,20; experimental 324,5.

b. Preparación de 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

A un recipiente de 1 litro equipado con una barra de agitación magnética se añadió 8-bencil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol en forma de la sal de acetato (80,4 g, 0,209 mol) seguido de ácido clorhídrico acuoso 6 M (300 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. Se

detuvo la agitación y la reacción se diluyó con diclorometano (200 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las capas se mezclaron, luego se dejaron reposar. La capa orgánica se eliminó y se salvó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (30 g). El solvente se eliminó al vacío para dar la sal de clorhidrato del intermediario del título en forma de un aceite amarillo pegajoso (65,4 g, 91% de rendimiento). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₃NO 306,19; experimental 306,3.

10 c. Preparación de 3-*endo*-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

A un recipiente de base redonda de 1 litro que contenía el producto de la etapa previa (65,4 g, 0,191 mol) se añadió etanol (300 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el intermediario se disolvió por completo. A la solución se añadió hidróxido de paladio (6,7 g, ~10% en peso) en forma de un sólido, en porciones, con cuidado. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno seco y se introdujo hidrógeno cuidadosamente por balón y aguja. El hidrógeno se burbujeó a través de la solución durante 10 minutos y la solución se dejó agitar durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Cuando la reacción estuvo completa por HPLC, se eliminó el hidrógeno de la mezcla de reacción y el recipiente se purgó con nitrógeno seco durante 10 minutos. La reacción luego se filtró a través de Celite (5 g) y la torta de celite se lavó con etanol (100 mL). La solución etanólica combinada se evaporó al vacío y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (400 mL). La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 3 N (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso (300 mL) y se secó sobre carbonato de potasio (30 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título en forma de un

aceite amarillo (27,6 g, 66% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{14}H_{19}NO$ 218,16; experimental 218,3.

d. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

A un recipiente de base redonda de 1 litro equipado con una barra de
5 agitación magnética y un embudo de adición se añadió el producto de la etapa
previa (27,6 g, 0,127 mol) y diclorometano (300 mL). La reacción se enfrió en un
baño de hielo seco/acetona to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la reacción enfriada se añadió
tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano, 152 mL, 0,152 mol). La
reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante un
10 período de 20 horas. La reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió
metanol (100 mL) cuidadosamente para neutralizar la reacción. El solvente se
eliminó al vacío para dar un sólido quebradizo beige. El sólido se redisolvió en
metanol (100 mL). El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido quebradizo
beige. El sólido se redisolvió nuevamente en metanol (100 mL). El solvente se
15 eliminó al vacío para dar un sólido quebradizo beige que luego se secó al vacío
durante 2 horas. El sólido seco luego se suspendió en etanol (110 mL) y la
solución se calentó en un baño de aceite hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la solución caliente se
añadió suficiente metanol para disolver todo el material sólido (72 mL). La
solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó que se
20 formaran cristales de la sal de bromhidrato del intermediario del título. La
solución luego se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el refrigerador durante una hora. La
cristalización se calentó hasta temperatura ambiente y los cristales se recogieron
por filtración. Los cristales blancos se lavaron con etanol frío (35 mL) y se
secaron al vacío para dar la sal de bromhidrato del intermediario del título en
25 forma de un polvo blanco (19,5 g, 54% de rendimiento). El licor madre se
evaporó para dar un sólido quebradizo beige. El sólido se redisolvió en etanol
(30 mL) y se calentó hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se formó una solución marrón clara. La
solución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una
hora. Los cristales se recogieron luego por filtración, se lavaron con cold etanol

(10 mL) y se secaron al vacío para dar un segundo lote de cristales (5,5 g, 15% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{13}H_{17}NO$ 204,14; experimental 204,4.

e. Preparación de éster ter-butilico del ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

5 A un recipiente de reacción de 500 ml que contenía la sal de bromhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (24,8 g, 0,087 mol) se añadió diclorometano (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La suspensión se enfrió hasta 0 °C. A la suspensión se añadió luego *N,N*-diisopropiletilamina (22,75 mL, 0,13 mol) y dicarbonato de di-ter-butilo (19,03 g, 0,087 mol) en una
10 porción en forma de un sólido. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 16 horas. Cuando la reacción estuvo completa por HPLC, la mezcla de reacción (ahora, una solución marrón pálido clara) se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con acetato de isopropilo (200 mL). La mezcla orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300
15 mL). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio (300 mL), las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (20 g). El solvente se eliminó al vacío para obtener el intermediario del título como un sólido blanco (27,1 g, >100% de
20 rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{25}NO_3$ 304,19; experimental 304,3, 248,3 (principal – ter-butilo)

f. Preparación de éster ter-butilico del ácido 3-endo-(3-trifluorometansulfonilo-fenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

25 A un recipiente de reacción de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco, se añadió el producto de la etapa previa (27,1 g, 0,089 mol) y diclorometano (250 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. A la solución fría se añadió trietilamina (12,4 mL, 0,097 mol) y cloruro de trifluorometansulfonilo (9,43 mL, 0,097 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 10 °C. A esta reacción

se añadió 4-*N,N*-dimetilaminopiridina sólida (0,544 g, 4,46 mmol) en una porción. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución final se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (20 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para obtener el intermediario del título en forma de un aceite claro (38,4 g, 98% de rendimiento). (*m/z*): $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{24}F_3NO_5S$ 436,14; experimental 436,2, 380,3 (principal – *ter*-butilo).

10 g. Preparación de éster *ter*-butílico del ácido 3-*endo*-(3-cianofenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

A un recipiente de base redonda de 1 litro equipado con una barra de agitación magnética y purgado con nitrógeno seco, se añadió el producto de la etapa previa (38,4 g, 88,3 mmol) y dimetilformamida (320 mL). La solución se agitó durante 5 minutos para disolver todo el material de partida, luego se desgasificó al vacío. Se introdujo nuevamente una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución desgasificada se añadió cianuro de cinc (15,5 g, 132 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,1 g, 4,41 mmol) juntos como sólidos en una porción. La reacción se desgasificó nuevamente al vacío y se introdujo una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de isopropilo (500 mL). La solución turbia resultante se filtró a través de Celite (10 g). La solución orgánica resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (30 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo en forma de cristales marrones cerosos (29,9 g, >100% de rendimiento). (*m/z*): $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 313,19; experimental 313,3, 257,3 (principal – *ter*-butilo).

h. Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A un recipiente de base redonda de 15 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se añadió éster ter-butílico del ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (500 mg, 1,60 mmol) como un sólido seguido de ácido trifluoroacético (4 mL). A la solución se añadió ácido sulfúrico concentrado (440 µL, 5,0 equiv.). La reacción se calentó hasta 65 °C durante 10 horas. La reacción se vertió en una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (70 mL) y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se lavó con acetato de isopropilo (50 mL) para eliminar residual óxido de trifenilfosfina de la etapa previa. A la capa acuosa se añadió hidróxido de sodio acuoso 3 N (15 mL) para ajustar el pH a 14. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (3 g). El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma quebradizo parcialmente cristalina (300 mg, 79% de rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₈N₂O 231,15; experimental 231,2.

Preparación 14: Síntesis de ácido metoxycarbonilmetansulfonil-acético

a. Preparación de éster ter-butílico del ácido metoxycarbonilmetilsulfanil-acético

A una solución de éster metílico del ácido mercapto-acético (1,0 g, 9,42 mmol) en dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (1,69 g) seguido de bromo-acético éster ter-butílico del ácido (1,84 g, 9,42 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con hexanos. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

b. Preparación de éster ter-butilico del ácido metoxycarbonilmetansulfonil-acético

A una solución del producto de la etapa previa (830 mg, 3,75 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0 °C se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,94 g, 11,25 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se neutralizó con sulfito de sodio saturado (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NaOH acuoso 1 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de un aceite incoloro (683 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,32 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

c. Síntesis de ácido metoxycarbonilmetansulfonil-acético

El producto de la etapa previa (683 mg) se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se concentró, se redisolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se convirtió en una cera después de secar al vacío. (345 mg). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Preparación 15: Síntesis de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido α,β-isopropilidenel-glicérico (2,2 g, 13,7 mmol) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,15 g, 27,4 mmol) en agua (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se acidificó con HCl acuoso al 10% (20 mL) y luego se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con

salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (819 mg). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 4,60 (dd, $J = 4,5, 7,2$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 7,2, 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 4,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

5 **Preparación 16: Síntesis de éster [bencil-(2-oxo-etil)carbamoil]-metílico del ácido acético**

a. Síntesis de éster [bencil-(2-hidroxietil)carbamoil]metílico del ácido acético

Se pesó benciletanolamina (1,78 g, 11,8 mmol) en un recipiente de base redonda de 25 mL y se diluyó con diclorometano. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,66 mL, 15,3 mmol) rápidamente por medio de una jeringa y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 10 minutos, se añadió cloruro de acetoxiacetilo (1,26 mL, 11,8 mmol) gota a gota por medio de una jeringa. La reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo as un aceite amarillo. El material crudo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo como la fase móvil. Las fracciones se combinaron y el solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario puro del título en forma de un aceite claro (1,75 g, 59% de rendimiento). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 252,13, experimental 252,3.

b. Síntesis de éster [bencil-(2-oxo-etil)carbamoil]metílico del ácido acético

Se pesó éster [bencil-(2-hidroxietil)carbamoil]metílico del ácido acético (1,28 g, 5,10 mmol) en un recipiente de base redonda de 200 mL y se purgó con nitrógeno. Se agregó diclorometano (50 mL) y la reacción se enfrió hasta -15 °C durante 10 minutos. Se añadieron luego dimetilsulfóxido (3,61 mL, 51,0 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (4,43 mL, 25,5 mmol) y complejo de piridina-trióxido de azufre (4,06 g, 25,5 mmol) secuencialmente a -15 °C. La reacción se dejó

calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción estaba completa por cromatografía en capa fina y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto crudo del título en forma de un aceite amarillo. El material crudo se cromatografió en gel de sílice usando 1:1 acetato de etilo:diclorometano como la fase móvil. Las fracciones se combinaron y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto puro del título en forma de un aceite incoloro (0,72 g, 57% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{13}H_{15}NO_4$ 250,11, experimental 250,0.

Preparación 17: Síntesis de 3-endo-[8-(2-fenetilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

a. Preparación de 2-fenetilaminoetanol

Una mezcla de 2-bromoetilbenceno (2,0 g, 10,8 mmol) y etanolamina (3,96 g, 64,8 mmol) en etanol (11 mL) se calentó a 75 °C durante 16,5 horas cuando la LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción luego se concentró para eliminar etanol y el residuo resultante se diluyó con DCM (100 mL). La capa orgánica se dividió con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento claro (1,5 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{10}H_{15}NO$, 166,13; experimental 166,2) ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,13–7,29 (m, 5H), 4,4 (br, 1H), 3,42 (t, J = 5,7Hz, 2H), 2,61–2,76 (m, 4H), 2,55–2,59 (t, J = 5,7Hz, 2H), 1,55 (br, 1H).

b. Preparación de éster ter-butilico del ácido (2-hidroxietil)fenetilcarbámico

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 8 etapa b, el producto de la etapa previa (1,5 g, 9,09 mmol) se hizo reaccionar con dicarbonato de di-

ter-butilo (1,78 g, 8,2 mmol) en DCM (14 mL) para proporcionar el intermediario del título (2,26 g) en forma de un aceite amarillento claro.

c. Preparación de éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)fenetilcarbámico

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 8, etapa c, el producto de la etapa previa (2,26 g, 8,5 mmol) se convirtió en el intermediario del título, que se obtuvo en forma de un aceite amarillento (1,27 g) ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 7,21–7,28 (m, 2H), 7,17–7,20 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,30 (s, 9H).

d. Preparación de éster ter-butilico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}fenetilcarbámico

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 9 etapa a, 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (60 mg, 0,28 mmol), preparada por medio del método de Preparación 13, se hizo reaccionar con éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)fenetilcarbámico (87 mg, 0,34 mmol) para proporcionar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ 478,30; experimental 478,4.

e. Preparación de 3-endo-[8-(2-fenetilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 9, etapa b, el producto de la etapa previa se trató con TFA para proporcionar el intermediario del título en forma de un aceite oscuro. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 378,25; experimental 378,2.

Preparación 18: Síntesis de 3-endo-[8-(2-(3-fenilpropilamino)etil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 17 sustituyendo 1-bromo-3-fenilpropano por 2-bromoetilbenceno, se prepararon los siguientes
5 intermediarios:

a. 2-(3-fenilpropilamino)etanol ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,14-7,28 (m, 5H), 4,4 (br, 1H), 3,42 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 2,46-2,58 (m, 6H), 1,61-1,71 (p, 2H), 1,65 (br, 1H).

b. éster ter-butilico del ácido (2-hidroxietil)-(3-fenilpropil)carbámico

10 c. éster ter-butilico del ácido (2-oxo-etil)-(3-fenilpropil)carbámico ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

d. éster ter-butilico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-(3-fenilpropil)carbámico (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para
15 $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ 492,31; experimental 492,4.

e. 3-endo-[8-[2-(3-fenilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$ 392,26; experimental 392,4.

Preparación 19: Síntesis de 3-endo-[8-(2-(2-ciclohexiletilamino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

20 De acuerdo con el procedimiento de Preparación 17 sustituyendo 1-bromo-2-ciclohexiletano por 2-bromoetilbenceno, se prepararon los siguientes intermediarios:

a. 2-(2-ciclohexiletilamino)etanol ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 4,4 (br, 1H), 3,38-3,42 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 1,58-1,65 (m, 5H),
25 1,06-1,29 (m, 6H), 0,82-0,89 (m, 2H).

b. éster ter-butilico del ácido (2-ciclohexiletil)-(2-hidroxietil)carbámico

c. éster ter-butilico del ácido (2-ciclohexiletil)-(2-oxo-etil)carbámico ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,20 (t, 2H),

1,64–1,68 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,30–1,37 (m, 4H), 1,14–1,27 (m, 3H), 0,83–0,87 (m, 2H).

d. éster ter-butilico del ácido {2-[3-*endo*-(3-carbamoylphenyl)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl]-etil}-(2-ciclohexyletil)carbámico (*m/z*): [M+H]⁺ calc.

5 para C₂₉H₄₅N₃O₃ 484,35; experimental 484,4.

e. 3-*endo*-{8-[2-(2-ciclohexyletilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl}-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₇N₃O 384,29; experimental 384,4.

Preparación 20: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(3-ciclohexilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl]benzamida

10 **a. Preparación de 3-ciclohexilpropionaldehído**

Se disolvió 3-ciclohexil-1-propanol (3,96 g, 27,8 mmol) en DCM (90 mL) a 0 °C y se trató secuencialmente con dimetilsulfóxido (3,25 g, 41,7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (8,98 g, 69,6 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (11 g, 69,6 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N (3 x 50 mL), bicarbonato de sodio saturado (3 x 50 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el intermediario del título en forma de un aceite amarillo claro (3,8 g). ¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 3,65–3,72 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,65–1,73 (m, 3H), 1,51–1,56 (m, 2H), 1,14–1,48 (m, 4H), 0,85–0,96 (m, 2H).

20

b. Preparación de 2-(3-ciclohexilpropilamino)etanol

A una solución de etanolamina (0,44 g, 7,1 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se añadió una solución de 3-ciclohexilpropionaldehído (1,0 g, 7,1 mmol) en DCM (10 mL) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (1,67 g, 7,86 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, el producto deseado se observó por análisis espectrométrico de masa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite claro (1,0

25

g) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ((*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₁H₂₃NO, 186,20; experimental 186,0).

De acuerdo con el procedimiento de Preparación 17, etapas b a e, sustituyendo 2-(3-ciclohexilpropilamino)etanol por 2-fenetilaminoetanol de

5 Preparación 17 etapa b, se prepararon los siguientes intermediarios:

c. éster ter-butilico del ácido (3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxietil)carbámico

d. éster ter-butilico del ácido (3-ciclohexilpropil)-(2-oxo-etil)carbámico

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,14 (t, 2H),
1,621 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,36 (m, 4H), 0,86-0,88 (m,
10 2H).

e. éster ter-butilico del ácido {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-(3-ciclohexilpropil)carbámico (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₇N₃O₃ 498,36; experimental 498,6.

f. 3-*endo*-{8-[2-(3-ciclohexilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₉N₃O 398,31; experimental 398,4.

Preparación 21: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil}8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de éster ter-butilico del ácido (4,4-difluorociclohexilmetil)carbámico

A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-oxociclohexilmetil)carbámico (2,0 g, 8,81 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®) (3,90 g, 17,62 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta
25 temperatura ambiente después de la adición y se agitó a esa temperatura durante la noche. La reacción luego se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio saturado. Se agregó diclorometano adicional (300 mL) y la mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado tres

veces seguido de salmuera. El residuo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarronado que luego se purificó por cromatografía flash. El compuesto se eluyó con 25% (400 mL) a 30% (200 mL) y 40% (200 mL) de acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones
5 deseadas y se concentraron para dar un aceite amarillento que solidificó después de secar al vacío. (694 mg).

b. Preparación de (4,4-difluorociclohexil)metilamina

El producto de la etapa previa (694 mg) se trató con una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético (6 mL) a temperatura ambiente durante 30
10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con acetato de etilo tres veces. El residuo resultante se secó al vacío para dar la sal de TFA del intermediario del título en forma de un aceite amarronado.

c. Síntesis de 3-endo-[8-(2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

A una solución de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (185 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (165 mg, 1,8 mmol) seguido de la sal de TFA de (4,4-difluorociclohexil)metilamina (315 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
15
20 aproximadamente una hora y media y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (73 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₃F₂N₃O 406,27; experimental 406,2.

Preparación 22: Síntesis de 3-endo-[8-(2-bencilamino-propil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol
25

a. Preparación de N-[2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metil-2-oxo-etil]benzamida

Se añadieron ácido 2-benzoilamino-propiónico (319 mg, 1,65 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (731

mg, 1,65 mmol) a una solución agitada de la sal de TFA de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)fenol (preparada por medio del método de Preparación 4) (524 mg, 1,65 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,86 mL, 4,96 mmol) en THF (14 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 90 min, la reacción se neutralizó por la adición de agua (1 mL) y se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con HCl 1 M (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), salmuera (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc:hexanos 7:3 a 4:1) para obtener el intermediario del título (597 mg) en forma de un sólido blanco.

b. Síntesis de 3-*endo*-[8-(2-bencilamino-propil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol

Se añadió complejo de borano-dimetilsulfuro, 10-10,2 M (2,16 mL, 21,6 mmol) gota a gota a una solución agitada del producto de la etapa previa (544 mg, 1,44 mmol) en THF (15 mL) a -20 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Al cabo de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C y se añadió metanol (30 mL) cuidadosamente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se diluyó con HCl 4 M en dioxano (10 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró nuevamente al vacío y luego se diluyó con metanol y se agregó hidróxido de potasio (10 eq). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano:THF 3:1 (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (509 mg) como un sólido blanco que se usó sin ulterior purificación. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₀N₂O 351,25; experimental 351,5.

Preparación 23: Síntesis de *N*-[3-*endo*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-*fenil*]-metansulfonamida

a. Preparación de éster ter-butilico del ácido 3-*endo*-(3-aminofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico

5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 3-*endo*-(3-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (400 mg, 0,92 mmol), preparada por medio del método de Preparación 13, en tetrahidrofurano (9,0 mL) se añadió benzofenonimina (216,7 mg, 1,2 mmol), ter-butóxido de potasio (154,8 mg, 1,38 mmol) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-
10 binaptil (BINAP) (51,5 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se inundó con nitrógeno antes de añadir acetato de paladio (II) (19,3 mg, 0,08 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 78 °C durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 N (5,0 mL) durante tres horas y luego se alcalinizó hasta pH 8 con hidróxido de
15 sodio acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y luego se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la sal de TFA del intermediario del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₆N₂O₂: 303,41; experimental: 303,2.

20 **b. Preparación de éster ter-butilico del ácido 3-*endo*-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico**

A una mezcla agitada de la sal de TFA de éster ter-butilico del ácido 3-*endo*-(3-aminofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (114 mg, 0,37 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (146 mg, 1,13 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (9 mg, 0,075 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C se añadió una solución de
25 cloruro de metansulfonilo (45 mg, 0,39 mmol) en DCM (0,2 mL). 30 minutos después, la HPLC analítica indicó que la reacción no estaba completa. Se agregó cloruro de metansulfonilo adicional (17 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante otros 30 minutos antes de neutralizarla con bicarbonato de

sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de un aceite amarillento (140 mg).

c. Síntesis de *N*-[3-*endo*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il) -fenil]-metansulfonamida

5 El producto oleoso de la etapa previa se trató con DCM (2 mL) y TFA (20 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el cual la HPLC analítica mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se coevaporó con acetato de etilo tres veces y luego se secó al vacío para dar la sal de TFA del intermediario del título en
10 forma de un aceite amarillento, que se usó sin ulterior purificación.

Preparación 24: Síntesis del aducto de bisulfito de éster bencílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico

a. Preparación de *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)amina

A una mezcla de 2,2-dietoxietilamina (209 mL, 1,43 mol) y MeTHF
15 (1050 L) se añadió ciclohexancarbaldehído (107 mL, 0,89 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (378 g, 1,79 mol) durante 40 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaOH 1 M (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 1 L) y el
20 volumen se redujo hasta ~20 %. Se agregó MeTHF (1 L) y el volumen se redujo hasta ~20 %. La solución del intermediario del título crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

b. Preparación de éster bencílico de ácido *N*-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil) carbámico

25 Al producto de la etapa previa (~213 g, ~0,9 mol) se añadió MeTHF (2 L) y DIPEA (233 mL, 1,34 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió bencilcloroformiato (140 mL, 0,98 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, durante 2 h a 0 °C hasta temperatura ambiente y luego durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (1,6 L) y

la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (1,6 L) y agua (1,6 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se redujo hasta aproximadamente 20 %. Se añadió MeTHF (1 L) y el volumen se redujo hasta ~20 %. La solución del intermediario del título crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

c. Síntesis de aducto de bisulfito de éster bencílico de ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico

Al producto de la etapa previa (~302 g, ~0,62 mol) y acetonitrilo (2 L) se añadió HCl 1 M (2 L) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 7 h. Se agregó acetato de etilo (2 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (1,5 L), las fases nuevamente se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 M (1 L). Se agregó bisulfito de sodio (71,4 g, 0,69 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se filtraron. El reactor y la torta filtrante se lavaron con acetato de etilo (1 L). La solución resultante se secó al aire durante 2 h y al vacío durante la noche para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blanco (199 g, pureza >99 % en superficie por HPLC). El filtrado se trató por medio del mismo procedimiento para proporcionar un segundo lote del compuesto del título (30 g).

Preparación 25: Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

A un recipiente de 3 litros se añadió clorhidrato de 8-bencil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (383,9 g, 1,06 mol), HCl 6 M (800 mL) y MeTHF (200 mL). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 2,5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de 12 L y se enfrió hasta 10 °C. El recipiente de reacción se lavó con MeTHF (1 L) que se añadió al reactor de 12 L. Se añadió NaOH (50% en peso en agua, 200 mL) se añadió y NaOH adicional (50% en peso, 150 mL) se añadió en porciones hasta

alcanzar pH ~13. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con MeTHF (1 L) y las capas combinadas de MeTHF se lavaron con salmuera (1 L). El solvente se redujo por evaporación rotativa de 30 a 40 °C dando como resultado el intermediario del título (360 g) en forma de un aceite espeso. EtOH (1,5 L) se
5 añadió y el volumen se redujo hasta ~ 500 mL y luego se ajustó en 1,8 L.

b. Preparación de 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

A 8-bencil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno (en EtOH 95 %, 400 mL, 0,20 mol), preparado en la etapa previa, se añadió HCl 6 M (45 mL) y luego MeTHF (50 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se
10 calentó hasta 40 °C y se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 8 g). El reactor se presurizó con hidrógeno (3 x 20 psi) y luego se hidrogenó a 20 psi a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, se lavó con MeTHF (2 x 100 mL), se filtró a través de un filtro de vidrio grueso, se lavó con MeTHF (10 mL) y se secó sobre el filtro para
15 proporcionar la sal de HCl del intermediario del título en forma de un sólido blanco (31 g, isómero individual (isómero exo no detectable por HPLC)). Se recuperaron 5,2 g de producto adicional del líquido madre.

c. Preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

A un recipiente de 500 mL se añadió clorhidrato de 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano (115 g, 0,45 mol) y ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 100 mL, 0,88 mol). La mezcla se calentó hasta 120 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 h con agitación. Se agregó solución de ácido bromhídrico adicional (25 mL) y la mezcla de reacción se calentó con agitación durante 6 h y luego se enfrió hasta 70 °C. Se agregó acetonitrilo (200
25 mL) y la suspensión resultante se enfrió hasta 10 °C y luego se filtró y la torta filtrante se lavó con acetonitrilo (50 mL) para obtener la sal de HBr del intermediario del título (99 g, > 99 % puro) en forma de un sólido granulado blanco.

d. Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etanona

A una solución de bromhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (54,4 g, 0,19 mol), tolueno (210 mL) y trietilamina (40 mL, 0,29 mol), se
5 añadió trifluoroanhídrido acético (54 mL, 0,38 mol) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (370 mL) y salmuera en agua (1:1, 265 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, las fases se separaron. A la capa orgánica se añadió bicarbonato de sodio saturado (300 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Las
10 fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 265 mL) se secó sobre sulfato de sodio y la mayor parte del solvente se eliminó por evaporación rotativa. Se agregó tolueno (100 mL) y el solvente se eliminó por evaporación rotativa para proporcionar el intermediario del título crudo.

e. Preparación de éster 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenílico del ácido trifluorometansulfónico

A un recipiente de 500 mL se añadió la solución de acetato de etilo (220 mL) del intermediario de la etapa previa (32,8 g, 0,11 mol) y trietilamina (23 mL, 0,17 mol). La solución se enfrió hasta 5 °C y se añadió cloruro de trifluorometansulfonilo (14 mL, 0,13 mol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar
20 hasta 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (200 mL), las capas se separaron, se añadió salmuera (150 mL) a la capa orgánica, las capas nuevamente se separaron y el solvente se eliminó de la capa orgánica para proporcionar el intermediario del título crudo.

f. Preparación de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzonitrilo

A un recipiente de 100 mL se añadió éster 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenílico del ácido trifluorometansulfónico (25,3 g, 58,7 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,81 g, 0,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,01 g, 1,8 mmol) y cianuro de cinc (4,2 g,

35,8 mmol). El recipiente se purgó tres veces con nitrógeno durante 5 min y luego se colocó al vacío durante 5 min. Al recipiente se añadió DMF (150 mL) y agua destilada (2,5 mL). La solución se purgó con nitrógeno con agitación durante 10 min, se calentó hasta 120 °C y se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Una vez completa la reacción, se añadieron 20 g de producto de un lote previo, preparado por medio del mismo procedimiento, y se agitó durante 20 min.

La mayor parte del solvente se eliminó por destilación y la solución se enfrió hasta 22 °C. A la solución se añadió acetato de etilo (445 mL) y la solución resultante se filtró a través de Celite. Se agregó bicarbonato de sodio (450 mL) y la solución se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera diluida (2 x 95 mL) y se filtró a través de sulfato de sodio. El volumen se redujo hasta aproximadamente 50 mL por eliminación del acetato de etilo. Se agregó alcohol isopropílico (150 mL) y la solución se agitó a 22 °C durante 1 h. Se aislaron sólidos por filtración y se lavó con alcohol isopropílico (2 x 25 mL) para proporcionar el intermediario del título (33,5 g, 100 % puro por HPLC) en forma de un sólido blanquecino/marrón claro. Un segundo lote de producto (6,3 g, > 98 % puro por HPLC) se aisló del filtrado.

g. Síntesis de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

Una solución de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzonitrilo (10 g, 32 mmol) en ácido sulfúrico (96 %, 12 mL) se calentó hasta 50 °C con agitación y se mantuvo a esa temperatura con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22 °C y se añadió lentamente a un recipiente de 500 ml que contenía NaOH 5 N (90 mL) y metanol (100 mL) que se enfrió hasta 10 °C. Se filtraron los filtrados salinos y el filtrado se agitó a 22 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió MeTHF (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 5 min. Las capas se separaron y se agregó MeTHF (100 mL) a la capa acuosa. Las capas se separaron y se añadió salmuera (150 mL) a las capas orgánicas

combinadas. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre carbonato de potasio y se filtró y el solvente se eliminó. Una mezcla de EtOH (25 mL) y HCl concentrado (2,6 mL) se añadió al residuo con agitación y luego se agregó MTBE (25 mL) y la solución se agitó a 22 °C. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron al aire para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título (8 g, 97 % de pureza por HPLC) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 1: Síntesis de N-bencil-2-hidroxi-N-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida

El 3-endo-[8-(2-Benzilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparado por medio de los métodos de Preparación 1 y 2 (246 mg, 0,73 mmol) se disolvió en diclorometano (3,6 mL) y N,N-diisopropiletilamina (123 mg, 0,95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se agregó cloruro de acetoxiacetilo (119 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. La mezcla oleosa luego se disolvió en 50% de ácido acético/agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar sales de TFA de un producto mono-acilado (62 mg) y un subproducto bisacilado (160,9 mg). El subproducto bisacilado sal de TFA (160,9 mg) se disolvió en etanol (2 mL) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,0 mL) durante aproximadamente minutos. Después de concentrar, el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (46,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₀N₂O₃ 395,24; experimental 395,3.

Ejemplo 2: Síntesis de *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil)acetamida

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 2 (25 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,177 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,044 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se redisolvió en 50% de ácido acético/agua (1,5 mL), se filtró, se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (10 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₀N₂O₂ 379,23; experimental 379,2.

Ejemplos 3-5

Usando procesos similares al del Ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el cloruro de acetilo con 0,044 mmol del cloruro de acilo apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 3-5.

Ejemplo 3 bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-amida de ácido ciclopentancarboxílico (18,3 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₆N₂O₂, 433,29; experimental 433,2.

Ejemplo 4 *N*-bencil-2-etil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)butiramida (15,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₈N₂O₂, 435,30; experimental 435,2.

Ejemplo 5 éster metílico del ácido *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil)succinámico (19,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₄N₂O₂, 451,26; experimental 451,2.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido *N*-bencil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil)succinámico

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-[8-(2-bencilaminoetil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparado por medio de los métodos de Preparación 1 y 2 (110 mg, 0,195 mmol) en diclorometano (1,0 mL) a

temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (101 mg, 0,78 mmol) seguido de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (44 mg, 0,29 mmol). Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se redisolvió en etanol (2 mL), se trató con hidróxido de litio monohidratado (33 mg, 0,78 mmol) en agua (1 mL) durante aproximadamente 30 minutos y luego se concentró. El residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (46,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₂N₂O₂, 437,25; experimental 437,12.

Ejemplo 7: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)acetamida

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (25 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (34 mg, 0,26 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,044 mmol). La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa. El residuo se disolvió en etanol (0,2 mL) y se hidrolizó con NaOH acuoso 1 N (0,1 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron por evaporación rotativa y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (12 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₆N₂O₂, 385,29; experimental 385,2.

Ejemplos 8-14

Usando procesos similares al del Ejemplo 7, excepto porque se reemplazó el cloruro de acetilo con 0,044 mmol del cloruro de acilo apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 3-5.

Ejemplo 8 *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)propionamida (7,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₈N₂O₂, 399,30; experimental 399,2.

Ejemplo 9 ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}amida del ácido ciclopentancarboxílico (16,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₂N₂O₂, 439,34; experimental 439,2.

Ejemplo 10 ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}amida del ácido ciclohexancarboxílico (14 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₄N₂O₂, 453,35; experimental 453,4.

Ejemplo 11 *N*-ciclohexilmetil-3-ciclopentil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}propionamida (11,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₆N₂O₂, 467,37; experimental 467,4.

Ejemplo 12 *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-3-metilbutiramida (14,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₂O₂, 427,33; experimental 427,4.

Ejemplo 13 *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida (10,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₆N₂O₃, 401,28; experimental 401,2.

Ejemplo 14 *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-2-fenilacetamida (16,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₀N₂O₂, 461,32; experimental 461,2.

Ejemplo 15: Síntesis de ácido 1-[(ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}carbamoil)metil]ciclohexil}-acético

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (24 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (0,4 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (22 mg, 0,17 mmol) seguido de 1,1-ciclohexanodianhídrido acético (0,042 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se completó y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se hidrolizó con NaOH acuoso 1 N (0,1 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron y el residuo resultante

se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{32}H_{48}N_2O_4$, 525,37; experimental 525,2.

Ejemplos 16-17

5 Usando procesos similares al del Ejemplo 15, excepto porque se reemplazó el 1,1-ciclohexanodianhídrido acético con 0,042 mmol del anhídrido enumerado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 16 y 17.

10 Ejemplo 16 ácido {1-[(ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}carbamoil)metil]ciclopentil}acético: reactivo anhídrido 3,3-tetrametilenglutárico (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{46}N_2O_4$, 511,36; experimental 511,2.

15 Ejemplo 17 ácido 2-(ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}carbamoil)ciclohexancarboxílico: reactivo anhídrido de ácido 1,2-ciclohexandicarboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{44}N_2O_4$, 497,34; experimental 497,2.

Ejemplo 18A: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinámico

20 A una solución de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 y convertida en la forma de base libre (83 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2,5 mL) a temperatura ambiente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (124 mg, 0,96 mmol) seguido de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (72 mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y luego se concentró, se disolvió en etanol (2 mL) y se hidrolizó con hidróxido de litio monohidratado (61 mg) en agua (2 mL) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa

para dar la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{38}N_2O_4$, 443,29; experimental 443,2.

Ejemplo 18B: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinámico

5 A una solución de la sal de bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparada por medio del método de Preparación 4 y análogamente a la de la Preparación 11 (70 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (0,4 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmol) seguido de anhídrido succínico
10 (0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos antes de concentrarla. El residuo luego se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se liofilizó y luego el sólido se disolvió en una mezcla de MeOH (1,0 mL) y agua (2,0 mL) y se trató con
15 hidróxido de litio monohidratado (30 mg) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (28,9 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{38}N_2O_4$, 443,29; experimental 443,5. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm):
20 7,10-7,155 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 2H oscuro), 3,10-3,12 (m, 3H), 2,67 (s, 4H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,706-1,875 (m, 8H), 1,238-1,30 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 19: Síntesis de ácido 4-(ciclohexilmetil-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)carbamoil)-3,3-dimetilbutírico

25 A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (25 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (0,4 mL) a temperatura

ambiente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,18 mmol) seguido de anhídrido de 3,3-dimetilglutárico (9 mg, 0,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se
5 filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (13,3 mg). (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₉H₄₄N₂O₄, 485,34; experimental 485,4.

**Ejemplo 20: Síntesis de ácido [(ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-
10 fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}carbamoil)metansulfonil]acético**

A una solución de ácido metoxycarbonilmetansulfonilacético (10 mg, 0,525 mmol) en dimetilacetamida (1 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmol). Dos horas más tarde, a esta mezcla agitada se añadió una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por
15 medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (100 mg, 0,175 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmol) en dimetilacetamida (1 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 3 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (2,0 mL)
20 y se trató con una solución de hidróxido de litio monohidratado (150 mg) en agua (1,5 mL) durante aproximadamente 30 minutos. Los solventes se eliminaron y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (28,3 mg). (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para
25 C₂₆H₃₈N₂O₆S, 507,26; experimental 507,2. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,1-7,17 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,63-6,72 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (brs, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H oscuro), 3,13-3,2 (m, 3H), 2,51-2,53 (m, 4H), 1,69-1,88 (m, 8H), 1,19-1,33 (m, 3H), 0,92-1,06 (m, 2H).

Ejemplo 21: Síntesis de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}malonámico

A una solución de éster mono-ter-butílico de ácido malónico (84 mg, 0,53 mmol) en dimetilacetamida (1,0 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-
 5 carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmol). Dos horas más tarde, a esta mezcla agitada se añadió una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (100 mg, 0,175 mmol) y *N,N* diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmol) en dimetilacetamida (1 mL). La
 10 mezcla de reacción resultante se calentó hasta 65 °C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento y luego se secó al vacío durante 30 min. El residuo se trató
 15 con ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (51,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₆N₂O₄, 429,28; experimental 429,2. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,11–7,17 (m, 1H),
 20 6,87–6,94 (m, 2H), 6,63–6,66 (m, 1H), 4,08 (brs, 2H), 3,77–3,81 (m, 2H), 3,58 (s deformado, 1H), 3,24 (d, J = 6,9Hz, 2H oscuro), 3,14–3,18 (m, 3H), 2,51–2,54 (m, 4H), 2,05–2,09 (m, 2H), 1,69–1,89 (m, 8H), 1,24–1,31 (m, 3H), 0,98–1,03 (m, 2H).

Ejemplo 22: Síntesis de 3-*sec*-butil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-urea

A una solución de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (30 mg, 0,053 mmol) en dimetilformamida (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmol)

seguido de *sec*-butilisocianato (0,079 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (17,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc.

5 para C₂₇H₄₃N₃O₂, 442,35; experimental 442,4.

Ejemplos 23-28

Usando procesos similares al del Ejemplo 22, excepto porque se reemplazó el *sec*-butilisocianato con 0,079 mmol del isocianato enumerado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 23 a 28.

10 Ejemplo 23 3-bencil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (13,2 mg); reactivo: bencilisocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₁N₃O₂, 476,33; experimental 476,2.

Ejemplo 24 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (12,0 mg);
15 reactivo: isocianato de 3,4-metilendioxifenilo (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₃₉N₃O₄, 506,30; experimental 506,2.

Ejemplo 25 1-ciclohexilmetil-3-(3-fluorofenil)-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}urea (14,3 mg); reactivo: isocianato de 3-fluorofenol (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₈FN₃O₂, 480,30;
20 experimental 480,2.

Ejemplo 26 1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-3-pentilurea (14,6 mg); reactivo: pentilisocianato (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₅N₃O₂, 456,36; experimental 456,4.

25 Ejemplo 27 1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobencil)-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (13,6 mg); reactivo: isocianato de 4-fluorobencilo (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₀FN₃O₂, 494,34; experimental 494,2.

Ejemplo 28 1-ciclohexilmetil-3-(4-difluorometoxifenil)-1-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea (21,8 mg); reactivo: isocianato de 4-difluorometoxifenilo (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{39}F_2N_3O_3$, 528,31; experimental 528,2.

5 **Ejemplo 29A: Síntesis de éster metílico de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinámico**

A una solución de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (114 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmol) seguido de una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,20 mmol) en diclorometano (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título en forma de una sal blanca (46,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{40}N_2O_4$, 457,31; experimental 457,3.

20 **Ejemplo 29B: Síntesis de éster metílico del ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinámico**

A una solución de la sal de bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol, preparada por medio del método de Preparación 4 y análogamente a la de Preparación 11 (88 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (0,4 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) seguido de una solución de DCM (0,15 mL) de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. La espectrometría de masa (spray de electrones) mostró que todavía

estaba presente el material de partida. Se añadió cloruro de 3-carbometoxipropionilo adicional (0,05 mmol). Cuando la reacción se juzgó completa por HPLC analítica, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (44,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₂O₄, 457,31; experimental 457,5. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,10–7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,02 (brs, 2H), 3,70–3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,26–3,28 (m, 2H oscuro), 3,08–3,11 (m, 3H), 2,67–2,71 (m, 4H), 2,47–2,49 (m, 4H), 2,04–2,1 (m, 2H), 1,708–1,878 (m, 8H), 1,21–1,38 (m, 3H), 0,95–1,03 (m, 2H).

Ejemplo 30: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-2-metansulfonilacetamida

A una solución de ácido metansulfonilacético (0,10 mmol) en dimetilformamida (0,2 mL) a temperatura ambiente, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (21 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente una hora antes de añadir una mezcla de la sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il-fenol (preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3) (30 mg, 0,053 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mmol) en dimetilformamida (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con ácido acético al 50% en agua (8 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (7,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₈N₂O₄S, 463,27; experimental 463,5.

Ejemplo 31: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinamida

A una solución de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-(2-[3-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)succinámico, el producto de Ejemplo 18 (95 mg,

0,17 mmol) en dimetilacetamida (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (165 mg, 1,02 mmol). Una hora más tarde, se añadió acetato de amonio (79 mg, 1,02 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (132 mg, 1,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (5,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,31; experimental 442,5.

Ejemplo 32: Síntesis de 1-ciclohexilmetil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}urea

A una solución de la sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}-fenol preparada por medio de los métodos de Preparación 1 y 3 (30 mg, 0,05 mmol) en dimetilformamida (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmol) seguido de 3,4-dimetoxifenil isocianato (14 mg, 0,078 mmol). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró por evaporación rotativa, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (13,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₃N₃O₄, 522,34; experimental 522,2.

Ejemplos 33-38

Usando el método general del Ejemplo 7, excepto porque se reemplazó el intermediario de ciclohexilamina con la bencilamina sustituida apropiada preparada como en la Preparación 3, usando el intermediario 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol preparado como en la Preparación 1 y reemplazando el cloruro de acetilo con el cloruro de acilo apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 33-38.

Ejemplo 33 *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida (9,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₉FN₂O₃, 413,23; experimental 413,2.

5 Ejemplo 34 ácido *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3,2,1]oct-8-il]-etil}succinámico (12,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁FN₂O₄, 455,24; experimental 455,2.

Ejemplo 35 *N*-(3-fluorobencil)-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-3-metilbutiramida (9,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₅FN₂O₂, 439,28; experimental 439,2.

10 Ejemplo 36 *N*-(2,6-difluorobencil)-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida (9,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₈F₂N₂O₃, 431,22; experimental 431,2.

15 Ejemplo 37 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-3-metilbutiramida (13,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₄F₂N₂O₂, 457,27; experimental 457,2.

Ejemplo 38 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida (11,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₈F₂N₂O₂, 415,22; experimental 415,2.

Ejemplos 39-42

20 Usando el método general del Ejemplo 21, excepto porque se reemplazó el intermediario de ciclohexilamina con la bencilamina sustituida apropiada preparada como en la Preparación 3, usando el intermediario 3-*endo*-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol preparado como en la Preparación 1 y reemplazando el éter mono ter-butilico de ácido malónico con ácido metansulfonilacético en
25 Ejemplos 40 y 42, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 39-42.

Ejemplo 39 ácido *N*-(3-fluorobencil)-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}malonámico (11,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₉FN₂O₄, 441,22; experimental 441,2.

Ejemplo 40 *N*-(3-fluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-2-metansulfonil-acetamida (25,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₁FN₂O₄S, 475,21; experimental 475,2.

Ejemplo 41 ácido *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}malonámico (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₈F₂N₂O₄, 459,21; experimental 459,2.

Ejemplo 42 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-2-metansulfonil-acetamida (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₀F₂N₂O₄S, 493,20; experimental 493,2.

Ejemplo 43: Síntesis de *N*-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-iciclo [3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida

A una solución de la sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-[2-(4-fluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol, preparada por medio de los métodos de Preparación 4 y 3 (30 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol) seguido de cloruro de acetoxiacetilo (0,075 mmol). Después de completar la reacción tal como se indicó por análisis de espectrometría de masa, la mezcla se concentró por evaporación rotativa y los residuos se disolvieron en EtOH (0,2 mL) y se hidrolizaron con hidróxido de litio monohidratado (17 mg) en agua (0,2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron por evaporación rotativa y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (16,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₉FN₂O₃, 413,23; experimental 413,2.

Ejemplo 44: Síntesis de *N*-(4-clorobencil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-iciclo [3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida

De acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 43, usando la bencilamina sustituida apropiada de la Preparación 3, la sal de TFA del compuesto del título

(19,1 mg) was obtained. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$, 429,20; experimental 429,2.

Ejemplo 45: Síntesis de 2-hidroxi-N-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-N-(4-trifluorometilbencil)acetamida

5 De acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 43, usando la bencilamina sustituida preparada de acuerdo con la Preparación 11, se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título (19,5 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3$, 463,22; experimental 463,2.

10 **Ejemplo 46A: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida**

A una solución de la sal de bis TFA de 3-endo-[8-(2-bencilaminoetil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida, preparada por medio de los métodos de Preparación 5 y 6 (111 mg, 0,188 mmol) en diclorometano (0,94 mL) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmol) seguido de cloruro de acetoxiacetilo (27 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (0,5 mL). La mezcla de
15 reacción se agitó de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 minutos antes de neutralizarla con bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento que se disolvió en EtOH (1,0
20 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (24 mg, 0,56 mmol) en agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron por evaporación rotativa y el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (58,7 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para
25 $C_{25}H_{31}N_3O_3$, 422,25; experimental 422,3.

Ejemplo 46B: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida, preparada por medio del método de Preparación 13 (102 mg, 0,44 mmol) en

diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de éster [bencil-(2-oxo-etil)carbamoil]metílico del ácido acético (164 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (2 mL) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (131 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 30 minutos y se juzgó completa por análisis de espectrometría de masa. La reacción luego se concentró y se redisolvió en EtOH (6 mL) y se trató con monohidruro de hidróxido de litio (111 mg) en agua (4 mL) durante aproximadamente 30 minutos. Luego, la mezcla se concentró, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC 10 preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (115,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₁N₃O₃, 422,25; experimental 422,4; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8,0 (s, 1H), 7,68–7,75 (m, 2H), 7,26–7,47 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,72 (t, J = 5,7Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,4Hz, 2H), 2,59–2,62 (m, 4H), 1,99–2,03 (m, 2H), 1,74–1,81 (m, 2H).

15 **Ejemplo 47: Síntesis de ácido *N*-{2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-*N*-ciclohexilmetil-succinámico**

A una solución de la sal de bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 5 y 7 (114 mg, 0,19 mmol) en 20 diclorometano (0,95 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (98 mg, 0,76 mmol). La mezcla resultante luego se enfrió hasta -30 °C antes de añadir una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (30 mg, 0,20 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se redisolvió en EtOH 25 (2 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (32 mg) en agua (1 mL) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (63,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉N₃O₄, 470,30; experimental 470,5.

Ejemplo 48: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de la sal de bis TFA de 3-endo-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida preparada por
5 medio de los métodos de Preparación 13 y 9 (734 mg, 1,23 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (635 mg, 4,9 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta -20 °C antes de añadir una solución de cloruro de acetoxiacetilo (184 mg, 1,35 mmol) en DCM (2 mL). 5 minutos después, la reacción se completó tal como se
10 confirmó por análisis de espectrometría de masa. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOH (15 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (309 mg) en agua (5 mL) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (15 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa
15 para dar la sal de TFA del compuesto del título (585,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₇N₃O₃, 428,29; experimental 428,2. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,09 (brs, 2H), 3,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,2-3,35 (m, 1H oscuro), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 8H), 1,15-1,35 (m,
20 3H), 0,87-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 49: Síntesis de 3-endo-(8-[2-(ciclohexilmetil-fenilacetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de la sal de bis TFA de 3-endo-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida preparada por
25 medio de los métodos de Preparación 5 y 7 (112 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante luego se enfrió hasta -40 °C antes de añadir una solución de cloruro de fenilacetilo (32 mg, 0,21 mmol) en DCM (0,1 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura entre

-40 °C y -20 °C durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se juzgó completa de acuerdo con el análisis de espectrometría de masa. Después de concentrar, el residuo se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (10 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (27,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₁N₃O₂, 488,33; experimental 488,8.

Ejemplo 50: Síntesis de éster metílico del ácido *N*-{2-[3-*endo*-(3-carbamoyl-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-*N*-ciclohexilmetil-succinámico

10 A una solución de la sal de bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 5 y 7 (97 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (0,8 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol). La mezcla resultante luego se enfrió
15 hasta -20 °C antes de añadir una solución de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (29 mg, 0,19 mmol) en DCM (0,1 mL), seguido de otra porción de cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,20 mmol) en DCM (0,3 mL). Después de 30 minutos, el análisis de LC-MS de una alícuota mostró el peso molecular deseado. La mezcla de reacción luego se concentró, se redisolvió en
20 ácido acético al 50% en agua (8 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (46,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₁N₃O₄, 484,32; experimental 484,5.

25 **Ejemplo 51: Síntesis de 3-*endo*-{8-[2-(3-*sec*-butil-1-ciclohexilmetil-ureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida**

De acuerdo con el método de Ejemplo 32, la sal de bis TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 5 y 9 (30 mg, 0,05 mmol) se hizo reaccionar con *sec*-butilisocianato (0,075 mmol). La purificación dio

como resultado la sal de TFA del compuesto del título (24,2 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{44}N_4O_2$, 469,35; experimental 469,4.

Ejemplo 52: Síntesis de 3-endo-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-pentilureido)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

5 A una solución de la sal de bis TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 5 y 9 (30 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,4 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,20 mmol) seguido de pentilisocianato (0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó a
10 temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (23,3 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{46}N_4O_2$, 483,37; experimental 483,4.

Ejemplos 53-55

15 Usando el método general del Ejemplo 52, reemplazando el pentilisocianato con el isocianato apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 53-55.

Ejemplo 53 3-endo-(8-{2-[1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobencil)-ureido]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (30,3 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{41}FN_4O_2$, 521,33; experimental 521,2.
20

Ejemplo 54 3-endo-{8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (24,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{40}N_4O_4$, 533,31; experimental 533,2; ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, solapado con solvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).
25

Ejemplo 55 3-*endo*-(8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (24,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₄O₂, 455,33; experimental 455,4; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, solapado con solvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).

Ejemplo 56: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de ácido metansulfonilacético (90 mg, 0,65 mmol) en DMF (0,2 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol). Una hora más tarde, se añadió 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 12 y 9 (60 mg, 0,16 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (84 mg, 0,65 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante dos horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente durante 60 h. Después se concentró, se disolvió en ácido acético al 50% en agua (3 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (35,1 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₄S, 490,27; experimental 490,2. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,38 (brs, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,04-3,33 (m, 5H oscuro), 3,21 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 4H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 8H), 1,22-1,29 (m, 3H), 0,94-1,01 (m, 2H).

Ejemplo 57: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(2-aminoacetil)-ciclohexilmetil-amino]etil}-8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de *n*-ter-butoxicarbonilglicina (34 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (32 mg, 0,2

mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a esta mezcla se añadió la sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 12 y 9 (30 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se trató con 50% de TFA en DCM (1 mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (15,9 mg).

(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₈N₄O₂, 427,31; experimental 427,2.

Ejemplo 58A: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de ácido (*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico (98 mg, 0,67 mmol) en DMF (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (109 mg, 0,67 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, a esta mezcla se añadió la sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida preparada por medio de los métodos de Preparación 12 y 9 (100 mg, 0,167 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (87 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas y luego a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 2 mL), NaOH 1 N (2 mL), salmuera (2 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante luego se disolvió en acético (1,5 mL) y agua (0,5 mL) y se calentó hasta 65 °C durante la noche. La mezcla se concentró por evaporación rotativa, se redisolvió en ácido acético al 50% en agua (3,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (15,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₂, 458,30;

experimental 458,2. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,98(s, 1H), 7,67–7,73 (m, 2H), 7,40–7,45 (m, 1H), 4,57(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 3,94–4,12 (m, 3H), 3,69–3,72 (m, 2H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,35–3,43 (m, 1H), 3,20–3,27(2H oscuro, parcialmente solapado con solvente), 3,12–3,15 (m, 2H), 2,52 (brs, 4H), 1,98–
5 2,02 (m, 2H), 1,61–1,70 (m, 8H), 1,09–1,22 (m, 3H), 0,88–0,95 (m, 2H).

La sal de TFA del compuesto del título (4,45 g, 7,78 mmol), preparada por medio del método descrito con anterioridad usando como reactivos 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida, preparada por medio de los métodos de Preparación 13 y 9 y (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-
10 dioxolan-4-carboxilato de litio, se disolvió en metanol (<10 mL) y se diluyó con DCM (400 mL). La solución orgánica se lavó con NaOH 1 M (500 mL). La capa básica se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL). La capa orgánica se secó sobre carbonato de potasio. La solución se filtró y el solvente se eliminó al
15 vacío para dar el compuesto del título (3,09 g, 87% de rendimiento) en forma de un sólido vítreo. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$, 458,30; experimental 458,5. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 7,81–7,83 (s, 1H), 7,61–7,65 (br s, 1H), 7,55–7,60 (d, 1H), 7,30–7,35 (d, 1H), 7,18–7,22 (m, 2H), 4,80–4,82 (d, 0,8 H), 4,62–4,65 (d, 0,64 H), 4,50–4,60 (m, 1,1 H), 4,22–4,38 (m, 0,83 H), 4,10–4,20
20 (m, 0,65 H), 3,00–3,50 (m, 8H), 2,70–2,99 (m, 2H), 2,00–2,30 (m, 4H), 1,60–1,80 (m, 2H), 1,43–1,60 (m, 4H), 1,22–1,40 (m, 3H), 0,93–1,19 (m, 3H), 0,82–0,94 (m, 2H).

**Ejemplo 58B: Síntesis de sulfato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-
((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-
25 il)benzamida cristalino**

a. Preparación de éster bencílico de ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico bencílico de ácido

A un recipiente de 100 mL se añadió aducto de bisulfito de éster bencílico de ácido *N*-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico (3,94 g, 1 mmol) y MeTHF (35

mL), seguido de agua (25 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió NaOH 1 M (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Las capas se separaron y el volumen de la capa orgánica se redujo hasta ~8 mL para proporcionar el

5 intermediario del título crudo.

b. Preparación de éster bencílico de ácido 2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}ciclohexilmetil-carbámico

Al producto de la etapa previa se añadió DMF (15 mL) seguido de clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (2,67 g, 1 mmol),
10 preparado por medio del proceso de Preparación 25 y luego DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió hasta 10 °C y luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (4,25 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y luego se enfrió hasta 10 °C. Se agregó acetato de isopropilo (100 mL), seguido de NaOH 1 M (50 mL).
15 La mezcla se agitó durante 15 min y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 50 mL) y el volumen de la capa orgánica se redujo hasta ~10 mL para proporcionar el intermediario del título crudo.

c. Preparación de 3-endo-[8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

Al producto de la etapa previa se añadió EtOH (30 mL) y HCl concentrado (1,5 mL). La solución se purgó con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbón al 10% (470 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se hidrogenó a 30 psi durante la noche. Después de purgar con nitrógeno durante 2 min, la solución se filtró a través de Celite y el solvente se eliminó hasta ~10 mL.
20 Se agregaron acetato de isopropilo (40 mL) y NaOH 1 M (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), las fases se separaron y el solvente orgánico se eliminó hasta 5-10 mL. Se añadió acetato de isopropilo (20 mL) y el volumen se redujo hasta ~8 mL al que se añadió acetato de isopropilo (20 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. El producto se aisló por filtración, el recipiente de reacción y la torta filtrante se lavaron con acetato de isopropilo (10 mL) para obtener el intermediario del título (2,4 g, 98% puro) en forma de un sólido blanquecino.

d. Preparación de sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (forma hidratada)

5 A un recipiente de 500 mL se añadió 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (31 g, 83,9 mmol) y DMF (150 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadieron luego hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (56,8 g, 109
10 mmol) y (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (15,6 g, 92,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron acetato de etilo (600 mL) y NaOH 0,5 M (300 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica contenía {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico
15 cruda (~84 mmol) que no se aisló.

La capa orgánica se lavó con salmuera en agua (1:1, 2 x 300 mL) y las fases se separaron. A la capa orgánica se añadió H₂SO₄ 2 M (42 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetonitrilo (300 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 2-6 h. El
20 producto se aisló por filtración, la torta filtrante se lavó con acetonitrilo (200 mL), se secó al aire durante 2 h y luego al vacío a temperatura ambiente durante 20 h para proporcionar el compuesto del título (40 g, 97% puro por HPLC) en forma de un polvo blanco.

e. Síntesis de sulfato cristalino de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

25 A un recipiente de 100 mL se añadió sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida forma hidratada (2 g) y MeOH (40 mL). La suspensión resultante se calentó hasta 65 °C bajo nitrógeno durante 20 min, dando como resultado la

disolución completa. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación. Aproximadamente 20 mL de solvente se eliminó a presión ligeramente reducida y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por filtración y el recipiente y la torta filtrante se lavaron con acetonitrilo (2 x 5 mL). La torta filtrante se secó al aire durante 2 h y luego al vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el compuesto del título (1,71 g, > 99% puro por HPLC, ~85 % de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

Se caracterizó una muestra preparada de acuerdo con el procedimiento anterior por ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm) 9,08 & 8,94 (dos juegos de brs, 1H), 7,99–8,04 (m, 2H), 7,74–7,76 (m, 1H), 7,68–7,70 (m, 1H), 7,41–7,45 (m, 2H), 4,81, 5,00 y 5,30 (tres juegos de brs, 2H), 4,34 (m deformado, 1H), 4,00 & 4,05 (m deformado, 2H), 3,01–3,25 y 3,47–3,55 y 3,75–3,82 (tres juegos de m, 10H), 2,50–2,55 (m, 2H), 1,99 (m deformado, 2H), 1,56–1,70 (m, 8H), 1,15–1,19 (m, 3H), 0,89–0,99 (m, 2H).

Ejemplo 58C : Síntesis de glicolato cristalino de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

3-endo-(8-{2-[Ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (35 mg) se disolvió en acetona acuosa (2% de agua, 98% de acetona, 0,46 mL). A esta solución, se añadió ácido glicólico 0,78 M en acetonitrilo (0,10 mL). Rápidamente se formó un precipitado y durante 2 h se convirtió en un material birrefringente. El licor madre se decantó y el sólido restante se secó para proporcionar el compuesto del título. El patrón de difracción por rayos X (XRPD) del material cristalino se muestra en la Figura 1. Los picos de difracción se observaron en valores 2θ de $8,00 \pm 0,2$, $12,50 \pm 0,2$, $16,19 \pm 0,2$, $16,91 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $20,69 \pm 0,2$, $22,04 \pm 0,2$, $23,03 \pm 0,2$, $25,44 \pm 0,2$, $25,85 \pm 0,2$ y $28,76 \pm 0,2$.

Todos los datos de XRPD presentados aquí se obtuvieron con un difractómetro Rigaku usando radiación Cu K α (30,0 kV, 15,0 mA) de operación en modo de barrido continuo de 3° por min con un tamaño de etapa de 0,03°.

Ejemplo 58D : Síntesis de oxalato cristalino de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

3-endo-(8-{2-[Ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (25,4 mg) se disolvió en acetona (0,34 mL). A esta solución, se añadió ácido oxálico 0,4 M en acetonitrilo (0,14 mL) seguido de agua (0,24 mL). La dispersión resultante se sonicó durante 30 segundos y luego se añadió agua (0,045 mL) y DCM (0,015 mL). Después de 4 días, el compuesto del título se recuperó por filtración al vacío en forma de un sólido cristalino (19,8 mg). El XRPD del material cristalino se muestra en la Figura 2. Se observaron picos de difracción en valores 2 θ de 5,84 $\pm$ 0,2, 13,80 $\pm$ 0,2, 17,03 $\pm$ 0,2, 23,00 $\pm$ 0,2 y 28,85 $\pm$ 0,2,

Ejemplo 59: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

El producto de la Preparación 17 (~0,26 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (100 mg, 0,78 mmol) y luego con cloruro de acetoxiacetilo (39 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite crudo se disolvió en etanol (1 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (66 mg, 1,2 mmol) en agua (0,5 mL). Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (38,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₃, 436,25; experimental 436,4.

Ejemplos 60-62

De acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 59, sustituyendo el producto de las Preparaciones 18, 19 y 20, respectivamente para el producto de la Preparación 17, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los

5 Ejemplos 60-62.

Ejemplo 60 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(3-fenilpropil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (66,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₅N₃O₃, 450,27; experimental 450,4.

10 Ejemplo 61 3-*endo*-(8-{2-[(2-ciclohexiletil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (68,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; experimental 442,6.

Ejemplo 62 3-*endo*-(8-{2-[(3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (37,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₃, 456,31; experimental 456,4.

15 **Ejemplo 63A: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida**

De acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 48, el producto de Preparación 21, 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil}8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (72,5 mg, 1 eq) se trató con cloruro de acetoxiacetilo (1,3 eq), se hidrolizó y se purificó por HPLC para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (14,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₅F₂N₃O₃, 464,27; experimental 464,2.

25 **Ejemplo 63B: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida**

A una solución de 3-*endo*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida preparada por medio del método de Preparación 13 (2,15 g, 9,34 mmol) en DCM (45,0 mL) a 0 °C se añadió acético (0,56 g, 9,34 mmol) seguido de una solución

de éster [(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbamoil]-metílico de ácido acético (2,59 g, 8,9 mmol) en DCM (10,0 mL) y triacetoxiborhidruro de sodio (2,26 g, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se diluyó con DCM (40,0 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado (20,0 mL) y salmuera (20,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar éster [{2-[3-endo-(3-carbamoil-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)carbamoil]metílico del ácido acético en forma de una espuma amarillenta clara.

El producto de la etapa previa se disolvió en metanol (20,0 mL) a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,56 g, 13,4 mmol) en agua (5,0 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en 25% de acético en agua (48,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Se combinaron las fracciones deseadas y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (2,1 g). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8,07 (s, 1H), 7,75–7,81 (m, 2H), 7,48–(dd, J = 7,8Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,17(brs, 2H), 3,81(t, J = 6,0Hz, 2H), 3,35–3,38 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,25 (d, J = 6,9Hz, 2H), 3,20 (t, J = 5,4Hz, 2H), 2,66–2,72 (m, 4H), 2,10–2,19 (m, 4H), 1,77–1,90 (m, 7H), 1,33–1,41 (m, 2H).

Ejemplo 63C: Síntesis de fosfato cristalino de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

En un vial de vidrio de 4 mL a temperatura ambiente, se disolvió 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (20 mg) en metanol (0,172 mL). A esta solución, se añadió ácido fosfórico 1,0 M en metanol (0,043 mL) y acetona (0,228 mL). La mezcla se agitó suavemente durante 16 h a temperatura ambiente. El compuesto del título se recuperó por filtración al vacío en forma de

un polvo cristalino (13,4 mg). El XRPD del material cristalino se muestra en Figura 3. Se observaron picos de difracción en valores 2θ de $5,51 \pm 0,20$, $7,27 \pm 0,20$, $17,30 \pm 0,20$, $18,05 \pm 0,20$, $19,94 \pm 0,20$, $20,39 \pm 0,20$, $21,89 \pm 0,20$, $24,62 \pm 0,20$, $26,66 \pm 0,20$, $27,38 \pm 0,20$, $28,52 \pm 0,20$, $29,21 \pm 0,20$, y $32,87 \pm 0,20$.

5 Ejemplos 64 a 74

Una solución del producto de Preparación 22, 3-*endo*-[8-(2-bencilamino-propil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol (509 mg, 1,45 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,76 mL) en diclorometano (12 mL) se dispensó en 12 porciones iguales en viales que contenían cada una un cloruro de ácido apropiado (0,16 mmol). Los viales se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se concentraron al vacío. Cada residuo se disolvió en etanol (1 mL) y se añadió una solución de hidróxido de litio (6 eq.) en agua (0,2 mL) y los viales se agitaron a 40 °C durante 30 minutos. Los contenidos de los viales se concentraron al vacío, se diluyeron con ácido acético:agua 1:1 (1 mL), se
15 filtraron y se purificaron por HPLC preparativa para obtener las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 64 a 74.

Ejemplo 64 (*R*)-bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}amida del ácido ciclopropancarboxílico (7,9 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{34}N_2O_2$, 419,26; experimental 419,2.

20 Ejemplo 65 *N*-bencil-3-ciclopentil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1] oct-8-il]-1-metiletil}propionamida (1,9 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{42}N_2O_2$, 475,32; experimental 475,2.

Ejemplo 66 *N*-bencil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metil-etil}-2-fenilacetamida (3,9 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{36}N_2O_2$, 469,28; experimental 469,2.
25

Ejemplo 67 *N*-bencil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-metilbutiramida (6,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{38}N_2O_2$, 435,29; experimental 435,2.

- Ejemplo 68 *N*-bencil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-metilbutiramida (3,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₂N₂O₃, 409,24; experimental 409,2.
- 5 Ejemplo 69 *N*-bencil-2-ciclopentil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}acetamida (2,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₀N₂O₂, 461,31; experimental 461,2.
- Ejemplo 70 (*R*)-bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxi-fenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metil-etil}-amida del ácido ciclohexancarboxílico (3,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₀N₂O₂, 461,31; experimental 461,2.
- 10 Ejemplo 71 *N*-bencil-2-etil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}butiramida (3,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₀N₂O₂, 449,31; experimental 449,2.
- Ejemplo 72 ácido *N*-bencil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}succinámico (5,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₄N₂O₄, 451,25; experimental 451,2.
- 15 Ejemplo 73 (*R*)-bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}amida del ácido ciclopentancarboxílico (5,2 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₈N₂O₂, 447,29; experimental 447,2.
- Ejemplo 74 *N*-bencil-*N*-{(*R*)-2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-1-metiletil}acetamida (4,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₂N₂O₂, 393,25; experimental 393,2.
- 20

Ejemplo 75: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-*endo*-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}acetamida

- 25 a. Preparación de éster ter-butilico del ácido ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-carbámico

A una solución de la sal de TFA de *N*-[3-*endo*-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenil]-metansulfonamida, el producto de Preparación 23 (140 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de éster ter-

butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbámico (116 mg, 0,455 mmol) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (96 mg, 0,455 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario del título en forma de un residuo oleoso, que se usó directamente en la siguiente etapa. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{45}N_3O_4S$: 520,31; experimental: 520,4.

b. Preparación de N-(3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}-fenil)-metansulfonamida

El producto oleoso de la etapa previa se trató con DCM (1,5 mL) y TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se concentró, se redisolvió en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (6 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el intermediario del título en forma de su sal bis TFA (38,9 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{37}N_3O_2S$: 420,26; experimental: 420,4

c. Síntesis de N-ciclohexilmetil-2-hidroxi-N-{2-[3-endo-(3-metansulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}acetamida

A una solución del producto de la etapa previa (39 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,2 mL) a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol) seguido de cloruro de acetoxiacetilo (12 mg, 0,09 mmol). Cinco minutos después, la reacción se concentró, se redisolvió en etanol (0,2 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (15 mg, 0,36 mmol) en agua (0,2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se reconcentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (16,9 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{39}N_3O_4S$: 478,27; experimental: 478,2.

Ejemplos 76-204

En los siguientes ejemplos, el intermediario de 8-azabicyclooctanofenol u 8-azabicyclooctanobenzamida se preparó de acuerdo con el proceso de Preparación 13 con las siguientes excepciones: Preparación 1: Ejemplo 137; Preparación 12, etapas a hasta c: Ejemplos 106-108 y 112; Preparación 12: Ejemplos 91, 101, 109-111 y 131.

Ejemplo 76: Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-2-(*S*)-fenilacetamida

A una solución de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol (30 mg, 0,087 mmol) en DMF (0,4 mL) se añadió HATU (39,6 mg, 0,10 mmol) y ácido (*S*)-hidroxifenilacético (15,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa y el residuo se disolvió en 50% de acético en agua (1,2 mL), se filtró, se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del título en forma de una sal de TFA (8,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₀N₂O₃ 477,30; experimental 477,4.

Ejemplos 77-84

Usando procesos similares al del Ejemplo 76, excepto porque se reemplazó el ácido (*S*)-hidroxi-fenil-acético por el ácido carboxílico apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 77-84.

Ejemplo 77: (*S*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-3-fenil-propionamida (15,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₂N₂O₃, 491,68; experimental 491,4.

Ejemplo 78: (*R*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-4-fenil-butiramida (17,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₄N₂O₃, 505,34; experimental 505,4.

Ejemplo 79: ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanecarboxílico (5,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₈N₂O₃, 427,29; experimental 427,4.

Ejemplo 80: ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}amida del ácido (S)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (12,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₄N₂O₃, 457,34; experimental 457,4.

5 Ejemplo 81: (S)-N-ciclohexilmetil-2-dimetilamino-N-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-3-fenilpropionamida (9,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₃H₄₇N₃O₂, 518,37; experimental 518,6.

Ejemplo 82: ciclohexilmetil-{2-[3-*endo* (3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}amida del ácido 2-hidroxi-hexanoico (10,6 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₄N₂O₃, 457,34; experimental 457,5.

10 Ejemplo 83: (R)-2-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-hidroxi-N-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}acetamida (9,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₆N₂O₃, 483,35; experimental 483,2.

Ejemplo 84: (S)-2-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-hidroxi-N-{2-[3-*endo* (3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}acetamida (14,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₆N₂O₃, 483,35; experimental 483,4.

Ejemplos 85-89

Usando procesos similares al del Ejemplo 76, reemplazando el azabicyclooctanofenol con 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida y utilizando el ácido carboxílico apropiado, se prepararon las sales de TFA de los compuestos de los Ejemplos 85-89.

20 Ejemplo 85: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2-hidroxi-3-fenilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (15,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₄₃N₃O₃ 518,33; experimental 518,4.

25 Ejemplo 86: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (19 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₅N₃O₃ 484,35; experimental 484,4.

Ejemplo 87: 3 *endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxi-ciclopropanecarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (15,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉N₃O₃ 454,30; experimental 454,4.

Ejemplo 88: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2-dimetilamino-3-fenil-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (17,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₄H₄₈N₄O₂ 545,38; experimental 545,4.

Ejemplo 89: 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (5,3 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₃N₃O₃ 470,33; experimental 470,4.

Ejemplo 90: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butilil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A un vial cargado con sal de HCl de ácido 4-dimetilamino-butírico (19,7 mg, 0,15 mmol) se añadió DMF (0,3 mL) seguido de HATU (57,0 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se trató con DIPEA (25,8 mg, 0,2 mmol) y sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se calentó a 65 °C durante la noche. Después de concentrar, el residuo resultante se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1,5 mL) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de una sal de bis TFA (4,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₆N₄O₂ 483,36; experimental 483,4.

Ejemplos 91-92

Usando procesos similares al del Ejemplo 90, excepto en que se reemplazó el ácido 4-dimetilamino-butírico con el ácido carboxílico apropiado, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 91-92.

Ejemplo 91: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxiciclopropanecarbonil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (18,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉N₃O₃ 454,30; experimental 454,2

5 Ejemplo 92: sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (24. mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₄O₃ 471,33; experimental 471,4.

10 **Ejemplo 93: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida**

a. Preparación de ácido 5-metil-2-fenil-1,3-dioxinane-5-carboxílico

En un recipiente de base redonda se añadió secuencialmente ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico (10,0 g, 74,5 mmol), acetona (75,0 mL), benzaldehído dimetilacetal (17,02 g, 111,0 mmol) y ácido para-
15 toluensulfónico monohidratado (0,71 g, 3,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se filtró. La torta filtrante se enjuagó con acetona fría y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,46–7,48 (m, 2H), 7,34–
20 7,36 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,65 (d, J = 10,8Hz, 2H), 3,70 (d, J = 11,4Hz, 2H), 1,11 (s, 3H).

b. Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (55,7 mg, 0,25 mmol) en
25 DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente se añadió HATU (95,0 mg, 0,25 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se trató con sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (75,0 mg, 0,13 mmol) seguido de DIPEA (64,9 mg, 0,50 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante la noche. Después de concentrar, el residuo se trató con

una mezcla de acético (2,1 mL) y agua (0,7 mL) a 70 °C durante 2 h y luego se reconcentró. El residuo resultante se disolvió en 50% de ácido acético en agua (1,5 mL) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (24,6 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₃N₃O₄

5 486,33; experimental 486,4.

Ejemplo 94: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butilil)-amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de (S)-4-ter-butoxicarbonilamino-2-hidroxibutirato de litio

10 Una solución de éster metílico de ácido (S)-4-ter-butoxicarbonilamino-2-hidroxibutírico (1,52 g, 6,52 mmol) en metanol (20,0 mL) se trató con hidróxido de litio monohidratado (273,8 mg, 6,52 mmol) y agua (2,0 mL) durante 30 min, se concentró y se secó al vacío para dar un sólido blanco (1,26 g)

b. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(S)-4-amino-2-hidroxibutiril]ciclohexilmetil-amino}etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

15 El producto de la etapa previa (150,0 mg, 0,67 mmol) se disolvió en DMF (1,5 mL) a temperatura ambiente. A esta solución, se añadió secuencialmente sal de bis TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (200,0 mg, 0,335 mmol), HATU (253,3 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (173,2 mg, 1,34 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100,0 mL), se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio semisaturado (20,0 mL), bicarbonato de sodio saturado (15,0 mL) y salmuera (15,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el intermediario éster ter-butílico del ácido [(S)-3-(2-[3-(3-endo-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil)-ciclohexilmetil-carbamoil]-3-hidroxi-propil]-carbámico en forma de un aceite amarillento. (m/z):
25 [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₅₀N₄O₅ 571,4; experimental 571,6.

El intermediario luego se trató con DCM (1,5 mL) y TFA (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar, el residuo se

disolvió en 25% de acético en agua (8,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (194,4mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₄O₃ 471,3; experimental 471,6.

c. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[[[(S)-4-dimetilamino-2-hidroxibutiril)ciclohexilmetil-amino]etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il})benzamida

A la solución del producto de la etapa previa (65,3 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,3 mL) se añadió solución acuosa al 37% de formaldehído (0,02 mL, 0,27 mmol) seguido de cianoborhidruro de sodio (14,0 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de concentrar. El residuo se redisolvió en 25% de acético en agua (6,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (33,0 mg). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,74–7,81 (m, 2H), 7,49–7,51 (m, 1H), 4,66–4,69 (m, 1H), 4,14–4,18 (m, 2H), 3,84–3,89 (m, 1H), 3,73–3,78 (m, 1H), 3,37–3,44 (oscuro, 3H, parcialmente solapado con solvente), 3,28–3,30 (2H oscuro, parcialmente solapado con solvente), 3,20–3,22 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,61–2,70 (m, 4H), 2,09–2,18 (m, 4H), 1,74–1,88 (m, 8H), 1,25–1,36 (m, 3H), 1,04–1,12 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₆N₄O₃ 499,36; experimental 499,6.

Ejemplo 95: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[[[(S)-4-ter-butilamino-2-hidroxi-butiril)-ciclohexilmetil-amino]-etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il})benzamida

A una solución de sal de bis TFA de 3-endo-(8-{2-[[[(S)-4-amino-2-hidroxibutiril)ciclohexilmetil-amino]etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il})benzamida (29,0 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (20,7 mg, 0,16 mmol) y yoduro de ter-butilo (14,7 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 2 h. Después de concentrar, el residuo se disolvió en 25% de ácido acético en agua y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (4,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₅₀N₄O₃ 526,38; experimental 526,6.

**Ejemplo 96: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dietilamino-2-hidroxi-
butiril) amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida**

Usando un proceso similar al del Ejemplo 95 reemplazando el yoduro de-
5 butilo con yoduro de etilo (3,0 eq), se preparó la sal de bis TFA del compuesto del título (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₅₀N₄O₃ 527,39; experimental 527,2.

**Ejemplo 97: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxi-
propionil) amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida**

10 a. Preparación de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido [2-({2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-ciclohexilmetil-carbamoil)-2-hidroxi-etil]-carbámico

Usando un proceso similar al del Ejemplo 94 (b) reemplazando el (S)-4-ter-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-butirato de litio con ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propiónico (163,7 mg, 0,5 mmol, 2,0 eq), se
15 obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillento. (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₄₁H₅₀N₄O₅ 679,4; experimental 679,6.

b. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(3-amino-2-hidroxi-
propionil)-ciclohexilmetil-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

20 El producto de la etapa previa se trató con DMF (2,0 mL) y piperidina (0,4 mL) a temperatura ambiente durante 5 min y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (93,7 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₄₀N₄O₃ 457,3; experimental 457,4.

25 c. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxi-
propionil) amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

De acuerdo con el proceso del Ejemplo 94 c, se preparó la sal de bis TFA del compuesto del título (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₄N₄O₃ 485,34; experimental 485,4

Ejemplo 98: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de γ -butirolactona (170,0 mg, 1,98 mmol) en metanol (0,5 mL) se añadió agua (0,2 mL) e hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se secó sobre la línea de vacío para dar el intermediario, 4-hidroxibutirato de litio en forma de un sólido blanco. El intermediario (18,3 mg, 0,17 mmol) se añadió a una mezcla de sal de bis TFA de 3-endo-(8-{2-(ciclohexilmetilamino)etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (50 mg, 0,083 mmol) y DIPEA (58,3 μ L, 0,33 mmol) en DMF (0,4 mL). Luego se añadió HATU (63,1 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se redisolvió en 50% de acético en agua (6 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones deseadas y se liofilizaron para dar un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 8,0Hz, 1H), 4,13 (brs, 2H), 3,78 (t, J = 5,6Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,31–3,35 (3H oscuro, solapado con solvente), 3,17 (t, J = 5,6Hz, 2H), 2,43–2,53 (m, 6H), 2,01–2,05 (m, 2H), 1,61–1,84 (m, 10H), 1,12–1,26 (m, 3H), 0,89–0,98 (m, 2H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ 456,31; experimental 456,4.

Ejemplos 99–100

Usando procesos similares al del Ejemplo 98, reemplazando la γ -butirolactona por la lactona apropiada, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 99–100.

Ejemplo 99: sal de TFA de 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxibutiril)amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida, (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ 472,31; experimental 472,4.

Ejemplo 100: sal de TFA de 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-3,4-dihidroxitirilamino)etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

(m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₄ 472,31; experimental 472,4

5 **Ejemplo 101: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida**

a. Preparación de 3-endo-[(8-[2-(ciclohexilmetil-amino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 9 y 12, el 3-endo-
10 (8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (1,18 g) se hizo reaccionar con éster ter-butílico del ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbámico (1,57 g) para dar éster ter-butílico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}ciclohexilmetil-carbámico, que luego se trató con DCM y TFA. El producto crudo resultante se disolvió en 50% de acético en agua
15 (15,0 mL) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Se combinaron las fracciones deseadas y se liofilizaron para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (1,65 g). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,52 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,33-3,40 (oscuro, 3H, solapado con solvente), 2,96 (d, J = 6,6Hz, 2H), 2,67-2,67 (m, 4H),
20 2,05-2,12 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 8H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,03-1,10 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₅N₃O 370,28; experimental 370,2.

b. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (33,0 mg, 0,055 mmol) en
25 DCM (0,3 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (28,4 mg, 0,22 mmol) seguido de sal de HCl de cloruro de dimetilamino-acetilo (12,6 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en 50% de acético en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto

del título (16,1 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{42}N_4O_2$ 455,33; experimental 455,2.

Ejemplos 102-103

Usando procesos similares al del Ejemplo 101, reemplazando el cloruro de dimetilamino-acetilo por el cloruro apropiado, se prepararon los compuestos de Ejemplos 102-103.

Ejemplo 102: sal de TFA de 3-endo-(8-(2-((ciclohexilmetil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (21,2 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{40}N_4O_3S$ 477,28; experimental 477,2.

Ejemplo 103: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{39}N_3O_3$ 442,30; experimental 442,4.

Ejemplo 104: Síntesis de 3-endo-(8-{2-(((S)-2,3-dihidroxiopropionil)-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino)etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il) benzamida

a. Preparación de 3-aminometil-adamantan-1-ol

A una mezcla vigorosamente agitada de ácido sulfúrico concentrado (22,7 mL) y ácido nítrico al 65% (2,3 mL) a 0 °C se añadió C-adamantan-1-il-metilamina (2,0 g, 12,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 24 h, se enfrió hasta 0 °C y lentamente se neutralizó con hielo (10,8 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente como masas fundidas heladas durante la noche, se enfrió hasta 0 °C nuevamente y se trató con hidróxido de sodio (50 g) en pequeñas porciones. La pasta resultante amarronada se filtró y la torta filtrante se enjuagó con DCM (200 mL). Después de separar, la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (1,09 g). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{11}H_{19}N$ 182,2; experimental 182,2.

b. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de sal HCl de 3-endo-[8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (108,6 mg, 0,60 mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (137,8 mg, 0,65 mmol) seguido del producto de la etapa previa (190,0 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrar. El residuo se disolvió en 25% de acético en agua (6,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de bis TFA del compuesto del título (91,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₉N₃O₂ 438,3; experimental 438,4.

c. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(4S)-2,3-dihidroxiopropionil]-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il) benzamida

A una suspensión de (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio (28,0 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HATU (62,5 mg, 0,164 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sonicó para evitar la disolución. Después de 1 h, se añadió DIPEA (87,9 mg, 0,68 mmol) seguido del producto de la etapa previa (60,0 mg, 0,085 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y luego se concentró. El residuo se trató con una mezcla de ácido acético (2,1 mL) y agua (0,7 mL) a 70 °C durante 1 h. Después de concentrar, el residuo oleoso se disolvió en 50% de acético en agua (3,0 mL) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (6,2 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₃N₃O₅ 526,32; experimental 526,4.

Ejemplo 105 Síntesis de sal de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de sal de bis TFA de 3-endo-(8-{2-[(3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (132,2 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 mL) se añadió DIPEA (0,14 mL, 0,79 mmol) seguido de cloruro de acetoxiacetal (54,6 mg, 0,40 mmol) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y luego se concentró. El residuo resultante se redisolvió en metanol (2,0 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (50,0 mg, 1,2 mmol) durante 30 min y se reconcentró. El residuo se disolvió en 50% de acético en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar la sal de TFA del compuesto del título (23,4 mg). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 8,0Hz, 1H), 4,46 & 4,44 (dos grupos de s, 2H total), 4,25 & 4,20 (dos grupos de brs, 2H total), 3,92 (t, J = 5,6Hz, 2H), 3,44–3,46 (m, 1H), 3,31 (t, J = 5,6Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,75–2,82 (m, 4H), 2,36 (brs, 2H), 2,24–2,30 (m, 2H), 1,92–1,98 (m, 2H), 1,62–1,85 (m, 12H). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₁N₃O₄ 496,31; experimental 496,4.

Ejemplos 106–112

Usando procesos similares al de los Ejemplos 104b y 105, usando el oxoetil–8–azabicyclooctano apropiado y el cloruro apropiado, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 106–112.

Ejemplo 106: sal de TFA de *N*-adamantan–1–ilmetil–2–hidroxi–*N*–{2–[3–endo–(3–hidroxifenil)–8–azabicyclo[3,2,1]oct–8–il]–etil}acetamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₂O₃ 453,31; experimental 453,2.

Ejemplo 107: sal de TFA de *N*-adamantan–1–ilmetil–*N*–{2–[3–endo–(3–hidroxifenil)–8–aza–bicyclo[3,2,1]oct–8–il]–etil}acetamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₂O₂ 437,31; experimental 437,2.

Ejemplo 108: sal de TFA de *N*-adamantan–1–ilmetil–*N*–{2–[3–endo–3–hidroxifenil)–8–aza–bicyclo[3,2,1]oct–8–il]–etil}succinámico (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₄₂N₂O₄ 495,31; experimental 495,2.

Ejemplo 109: sal de TFA de 3–endo–(8–{2–[adamantan–1–ilmetil–(2–hidroxiacetil)amino]etil}–8–azabicyclo[3,2,1]oct–3–il)–benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₁N₃O₃ 480,31; experimental 480,2.

Ejemplo 110: sal de TFA de *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-{2-[3-*endo*-(3-carbamoil-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}succinámico
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₃N₃O₄ 522,33; experimental 522,2.

Ejemplo 111: sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(acetil-adamantan-1-ilmetil-amino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (*m/z*): [M+H]⁺
calc. para C₂₉H₄₁N₃O₂ 464,32; experimental 464,2.

Ejemplo 112: sal de TFA de *N*-(2,6-difluorobencil)-*N*-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}succinámico (*m/z*):
[M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₀F₂N₂O₄ 473,22; experimental 473,2.

Ejemplo 113: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida del ácido *N*-(2,6-difluoro-bencil)-*N*-{2-[3-(3-hidroxi-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-succinámico

a. Preparación de 2-(2,6-difluorobencilamino)etanol

Una mezcla de bromuro de 2,6-difluorobencilo (3,7 g, 17,8 mmol) y etanolamina (6,46 mL, 107 mmol) en etanol (18 mL) se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se dividió con agua (75 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,25 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₉H₁₁F₂NO, 188,08; experimental 188,1. ¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,37–7,34 (m, 1H), 7,10–7,05 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,82 (br s, 1H).

b. Preparación de éster ter-butilico del ácido (2,6-difluorobencil)-(2-hidroxietil)-carbámico

A la solución del producto de la etapa previa (3,25 g, 17,4 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (3,40 g, 15,6 mmol) por medio de una jeringa gota a gota durante 5 min.

La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción cruda se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (2 x 50 mL), NaHCO₃ saturado (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (4,46 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₉F₂NO₃, 288,13; experimental 288,2.

c. Preparación de éster ter-butilico del ácido (2,6-difluoro-bencil)-(2-oxo-etil)-carbámico

10 A la solución del producto de la etapa previa (4,46 g, 15,5 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió secuencialmente dimetilsulfóxido (1,79 g, 23 mmol), DIPEA (5,01 g, 38,9 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridio (6,20 g, 38,9 mmol). Después de 30 min, la reacción se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (3 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se filtró y se
15 eluyó con DCM. Después de concentrar, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,31 g). ¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (d, J = 24,6, 2H), 1,31 (s, 9H).

d. Preparación de éster ter-butilico del ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-etil}-(2,6-difluorobencil)-carbámico

20 A una solución de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (120 mg, 0,56 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió una solución del producto de la etapa previa (193 mg, 0,68 mmol) en DCM (1 mL) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (144 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se
25 calentó hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅F₂N₃O₃, 500,26; experimental 500,1.

e. Preparación de 3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida

El residuo oleoso de la etapa previa se disolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y se coevaporó con acetato de etilo tres veces, se diluyó con DCM y se alcalinizó hasta pH = 8,0 con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro (200 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇F₂N₃O, 400,21; experimental 400,4.

f. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de la sal de mono-TFA de 3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (132 mg, 0,26 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (132 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se trató luego con cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 0,34 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo se disolvió en etanol (0,5 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (66 mg, 1,65 mmol) en agua (0,2 mL). El solvente se concentró y el residuo se disolvió en 50% de ácido acético en agua (5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (30,8 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₉F₂N₃O₃, 458,22; experimental 458,2. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,025 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49–7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,08 (t, J = 5,6, 2H), 2,63–2,61 (m, 4H), 2,06–2,03 (m, 2H), 1,83–1,79 (m, 2H).

Ejemplos 114–118

Usando procesos similares al del Ejemplo 113 (f), utilizando el cloruro apropiado, se prepararon los compuestos de Ejemplos 114–118.

Ejemplo 114: sal de TFA de 3-*endo*-(8-(2-((2,6-difluorobencil)(*N,N*-dimetilsulfamilo)amino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₂F₂N₄O₃S, 507,22; experimental 507,4.

Ejemplo 115: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₃F₂N₃O₃, 486,25; experimental 486,4.

Ejemplo 116: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁F₂N₃O₃, 472,23; experimental 472,4.
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,023 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,49-7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,05 (t, J = 5,6, 2H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 117: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2,2-dimetilpropionil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅F₂N₃O₂, 484,27; experimental 484,4.

Ejemplo 118: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-metansulfonilamino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida
(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₉F₂N₃O₂S, 478,19; experimental 478,2;
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,49-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H).

Ejemplo 119: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

A una solución de ácido metansulfonil-acético (80,8 mg, 0,58 mmol) en
 5 DMF (1,0 mL) se añadió HATU (220 mg, 0,58 mmol). Después de agitar durante
 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con la sal de mono-
 TFA de 3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobencilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-
 il}benzamida (150 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (74,8 mg, 0,58 mmol) a 45 °C
 durante 16 h. El solvente se concentró y el residuo se disolvió en ácido acético al
 10 50% en agua (5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal
 de TFA del compuesto del título (52,4 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para
 C₂₆H₃₁F₂N₃O₄S, 520,20; experimental 520,4; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ
 (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,51–7,45
 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,78
 15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,26 (s, 3H),
 3,15 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,63–2,60 (m, 4H), 2,09–2,06 (m, 2H), 1,83–1,80 (m,
 2H).

Ejemplos 120–129

Usando procesos similares al del Ejemplo 119, utilizando el ácido
 20 carboxílico o carboxilato apropiado, se prepararon los compuestos de los
 Ejemplos 120–129.

Ejemplo 120: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-
 3-fenilpropionil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida
 (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₂H₃₅F₂N₃O₃, 548,26; experimental 548,4.

25 Ejemplo 121: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-
 4-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida
 (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₇F₂N₃O₃ 514,28; experimental 514,4.

Ejemplo 122: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluoro-bencil)-((*R*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁F₂N₃O₄, 488,23; experimental 488,4.

Ejemplo 123: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁F₂N₃O₄, 488,23; experimental 488,2.

Ejemplo 124: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((*S*)-2-hidroxipropionil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁F₂N₃O₃, 472,23; experimental 472,4; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 125: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅F₂N₃O₃, 500,26; experimental 500,4; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). Reactivo carboxilato de litio de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico preparado por tratamiento de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (5,0 g, 37,7 mmol) en metanol (45 mL) con hidróxido de litio monohidratado (1,6 g, 37,8 mmol).

Ejemplo 126: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

(*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₈F₂N₄O₂ 467,22; experimental 467,2;
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50–7,48 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,09 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,65–2,59 (m, 4H), 2,06–2,05 (m, 2H), 1,82–1,79 (m, 2H).

Ejemplo 127: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(1-hidroxiciclopropanecarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*) [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₁F₂N₃O₃ 484,23; experimental 484,4.

Ejemplo 128: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-ter-butoxiacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₇F₂N₃O₃ 514,28; experimental 514,4.

Ejemplo 129: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₀H₃₇F₂N₃O₃ 526,28; experimental 526,4.

Ejemplo 130 Síntesis de 3-*endo*-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de 3-*endo*-(8-{3-hidroxipropil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

Una mezcla de 3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (326,7 mg, 1,42 mmol) y 3-bromo-1-propanol (217,1 mg, 1,56 mmol) en EtOH (1,0 mL) se calentó a 70 °C durante una hora. Después de concentrar, el residuo se coevaporó con DCM tres veces y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarillenta clara. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₄N₂O₂ 289,2; experimental 289,0.

b. Preparación de éster 3-endo-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il]propílico de ácido metansulfónico

El producto de la etapa previa se disolvió en DCM (7,0 mL). A la solución resultante se añadió DIPEA (367,1 mg, 2,84 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (275,2 mg, 2,41 mmol) y DMAP (24,2 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se almacenó a 4 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo oleoso se secó en línea de vacío para dar un aceite de color anaranjado que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 c. 3-endo-[8-[3-(ciclohexilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

La mitad del producto crudo de la etapa previa se disolvió en DMF (0,8 mL) y se trató con DIPEA (183,2 mg, 1,42 mmol) y ciclohexilmetilamina (200,6 mg, 1,77 mmol) a 75 °C durante 1 h. Después de concentrar, el residuo se disolvió en 50 % de acético en agua (8,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal bis TFA (103,9 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₇N₃O 384,3; experimental 384,4.

20 d. Síntesis de 3-endo-[8-[3-(ciclohexilmetil-(2-hidroxi-acetil)amino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (100,0 mg, 0,164 mmol) en DCM (0,6 mL) se añadió DIPEA (84,4 mg, 0,65 mmol) seguido de cloruro de acetoxiacetilo (24,5 mg, 0,18 mmol). 5 min más tarde, la reacción se concentró. El residuo se redisolvió en metanol (0,6 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (41,32 mg, 0,984 mmol) en agua (0,6 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de 50% de acético en agua (6,0 mL) y agua (2,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (22,1 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₃ 442,30;

experimental 442,6; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,76–7,80 (m, 2H), 7,48–7,55 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,36–3,38 (oscuro 1H, parcialmente solapado con solvente), 3,20 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,12 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 2,62–2,78 (m, 4H), 2,21–2,29 (m, 2H), 2,09–2,12 (m, 2H), 1,78–1,84 (m, 2H).

Ejemplo 131 Síntesis de 3-endo-{8-[3-(acetilciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

A una solución de sal de bis TFA de 3-endo-{8-[3-(ciclohexilmetilamino)-propil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol) en DCM (0,2 mL) se añadió DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmol) seguido de anhídrido acético (7,65 mg, 0,075 mmol). 30 minutos más tarde, la reacción se concentró. El residuo se disolvió en etanol (0,4 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (12,6 mg, 0,30 mmol) en agua (0,4 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en 50% de ácido acético en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (26,7 mg). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ 426,30; experimental 426,2.

Ejemplo 132 Síntesis de 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución de ácido metansulfonilacético (20,7 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,2 mL) se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (24,3 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. 30 minutos más tarde, a la mezcla agitada se añadió DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmol) y bis TFA de 3-endo-{8-[3-(ciclohexilmetilamino)-propil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción resultante luego se calentó a 65 °C durante 3 h, se concentró, se disolvió en 50% de ácido acético en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en

forma de su sal TFA (16,0 mg). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₄S 504,28; experimental 504,2.

Ejemplo 133: Síntesis de 3-endo-(8-{3-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

5 Usando el proceso del Ejemplo 130, sal de bis TFA de 3-endo-[8-(3-bencilaminopropil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (100 mg, 0,165 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de acetoxiacetilo (24,5 mg, 0,18 mmol) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (22,6 mg). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,77–7,81 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6, 10 8,0Hz, 1H), 7,31–7,46 (m, 5H), (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₃ 436,25; experimental 436,4.

Ejemplo 134: Síntesis de 3-endo-(8-{3-[bencil-((S)-2-hidroxiopropionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

15 a. Preparación de éster ter-butilico del ácido bencil-(3-hidroxiopropil)-carbámico

A una mezcla de sal HCl de 3-bencilamino-1-propanol (2,0 g, 9,9 mmol) en DCM (49,0 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (1,72 mL, 9,9 mmol) seguido de una solución de di-ter-butil-dicarbonato (1,94 g, 8,91 mmol) en DCM (20,0 mL). Después de agitar durante 3 h a 0 °C, la mezcla de reacción se lavó 20 secuencialmente con HCl 1 N (2 x 10,0 mL), bicarbonato de sodio saturado (10,0 mL) y salmuera (10,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento (2,22 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,20–7,39 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 1,61 (brs, 2H), 1,44 (s, 9H).

25 b. Preparación de éster ter-butilico del ácido bencil-(3-oxo-propil)-carbámico

A la solución del producto de la etapa previa (2,22 g, 7,38 mmol) en DCM (37,0 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (2,38 g, 18,45 mmol) seguido de DMSO (0,86 g, 11,07 mmol) y complejo de piridina-trióxido de azufre (2,93 g, 18,45 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó

con DCM (20,0 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 1 N (10,0 mL), bicarbonato de sodio saturado (10,0 mL) y salmuera (10,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento que luego se purificó por cromatografía en fase normal para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,54 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,73(s, 1H), 7,24–7,36 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (brs, 2H), 2,65 (brs, 2H), 1,46 (s, 9H).

c. Preparación de 3-endo-[8-(3-bencilamino-propil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (972,6 mg, 3,25 mmol) en DCM (16,0 mL) a temperatura ambiente se añadió 3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (747,5 mg, 3,25 mmol) seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (826,6 mg, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluirla con DCM (40,0 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (20,0 mL) seguido de salmuera (20,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. El residuo oleoso se trató con una mezcla de TFA (5,0 mL) y DCM (5,0 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se concentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de agua (4,0 mL) y acetonitrilo (3,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título en forma de su sal de bis TFA (1,22 g). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,74–7,78 (m, 2H), 7,46–7,53 (m, 6H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,35–3,38 (1H oscuro, parcialmente solapado con solvente), 3,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,62–2,78 (m, 4H), 2,21–2,29 (m, 2H), 2,09–2,12 (m, 2H), 1,79–1,84 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₁N₃O 378,25; experimental 378,4.

d. Síntesis de 3-endo-(8-{3-[bencil-((S)-2-hidroxi-propionil)amino]propil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (30,0 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió DIPEA (32,4 mg, 0,24 mmol) seguido de cloruro de

acetoxiacetilo (9,8 mg, 0,072 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se completó instantáneamente. Después de concentrar, el residuo resultante se redisolvió en metanol (0,5 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (15,1 mg, 0,36 mmol) durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en 50% de ácido acético en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por reverse fase HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (23,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{35}N_3O_3$ 450,27; experimental 450,4.

Ejemplos 135-199

Usando los procesos descritos en los ejemplos anteriores, se prepararon los siguientes compuestos adicionales por reacción del correspondiente intermediario de la fórmula (II) con un cloruro de ácido apropiado, ácido carboxílico o carboxilato reactivo tal como se indica en el Esquema A (i), seguido de instancias específicas por una etapa de *N*-alquilación. Los intermediarios de la fórmula (II) se prepararon por reacción de un aldehído de la fórmula (IV) con una azabicciclooctilbenzamida de acuerdo con el proceso del Ejemplo 134 (c), tal como se muestra en el Esquema B. Los aldehídos de la fórmula (IV) se prepararon usando el proceso general mostrado en el Esquema F, tal como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 134 (a) y (b).

Ejemplo 135: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-2,3-dihidroxiopropionil]fenetilamino}etil)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{35}N_3O_4$ 466,27; experimental 466,4.

Ejemplo 136: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)fenetilamino]etil)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{35}N_3O_4S$ 498,23; experimental 498,4.

Ejemplo 137: sal de TFA de éster (bencil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}carbamoil)metílico del ácido acético (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₂N₂O₄ 437,24; experimental 437,4

Ejemplo 138: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,72 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,10 (brs, 2H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,31-3,34 (oscuro 1H, parcialmente solapado con solvente), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,64 (brs, 4H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H); (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₄ 452,25; experimental 452,2.

Ejemplo 139: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₅N₃O₄ 466,26; experimental 466,4.

Ejemplo 140: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-((R)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₅N₃O₄ 466,26; experimental 466,4.

Ejemplo 141: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2,3-dihidroxiobutiril)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₇N₃O₄ 480,28; experimental 480,4.

Ejemplo 142: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,04 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 & 3,92 (dos grupos de brs, 2H), 3,61 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,53-

2,72 (m, 4H), 1,96-2,11 (m, 4H), 1,74-1,80 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺
calc. para C₂₇H₃₅N₃O₄S 498,23; experimental 498,2.

Ejemplo 143: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2-hidroxi2-
metilpropionil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₇N₃O₃ 464,28;
experimental 464,4.

Ejemplo 144: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{3-[bencil-(2,2-
dimetilpropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₉N₃O₂ 462,30;
experimental 462,4.

Ejemplos 145: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(3-
hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para
C₂₈H₄₁F₂N₃O₄ 522,31; experimental 522,2.

Ejemplo 146: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-
2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄ 494,28;
experimental 494,4.

Ejemplo 147: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((R)-
2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄ 494,28;
experimental 494,4.

Ejemplo 148: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-
metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,79
(d, J = 7,6Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 8,0Hz,
1H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (m deformado, 2H), 3,89 (t, J = 6,0Hz, 2H),
3,48 (d, J = 7,2Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,65-
2,68 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 7H), 1,36-1,45 (m,

2H). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄S 526,25; experimental 526,4.

Ejemplo 149: sal de bis TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-
5 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₄₄F₂N₄O₃ 535,34; experimental 535,4.

Ejemplo 150: sal de TFA de 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxi-
10 propionil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6Hz, 1H), 4,64 (q, J = 6,0Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 1H), 3,32-3,46 (m oscuro, 3H, parcialmente solapado con solvente), 3,18 (t, J = 5,6Hz, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 2,11-2,16 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 7H), 1,37-1,43 (m, 5H); (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₇F₂N₃O₃ 478,28; experimental 478,4.

Ejemplo 151: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi-
20 propionil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₈FN₃O₄ 476,28; experimental 476,4.

Ejemplo 152: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxi-
25 acetil)-amino]-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₆FN₃O₃ 446,27; experimental 446,4

Ejemplo 153: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2-hidroxi-
25 metil-2-metil-propionil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₄ 472,31; experimental 472,4.

Ejemplo 154: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi-
propionil)-amino]etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-

benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{37}N_3O_4$ 444,28;
experimental 444,4.

Ejemplo 155: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-((*R*)-2,3-
dihidroxiopropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-

5 benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{37}N_3O_4$ 444,28;
experimental 444,4.

Ejemplo 156: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-
metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-

10 benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{37}N_3O_4S$ 476,25;
experimental 476,2.

Ejemplo 157: 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para
 $C_{24}H_{35}N_3O_3$ 414,27; experimental 414,4.

15 Ejemplo 158: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(3-hidroxi-2-
hidroximetil-2-metil-propionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-
il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{39}N_3O_4$ 458,29;
experimental 458,4.

20 Ejemplo 159: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-((*S*)-2,3-
dihidroxiopropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_4$ 430,26;
experimental 430,4.

25 Ejemplo 160: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-((*R*)-2,3-
dihidroxiopropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_4$ 430,26;
experimental 430,4.

Ejemplo 161: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-
metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_4S$ 462,23;
experimental 462,2.

Ejemplo 162: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-metansulfonil-2-metil-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₄S 490,27; experimental 490,2.

Ejemplo 163: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₃N₃O₃ 400,25; experimental 400,4.

Ejemplo 164: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclobutilmetil-((S)-2-hidroxi-2-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₅N₃O₃ 414,27; experimental 414,4.

Ejemplo 165: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₄S, 484,22; experimental 484,2; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49–7,35 (m, 6H), 4,80 (s, 2H), 4,57 (s, 2H) 4,07 (br s, 2H), 3,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,25 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,61–2,60 (m, 4H), 2,03–2,00 (m, 2H), 1,82–1,79 (m, 2H).

Ejemplo 166: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₅N₃O₃, 450,27; experimental 450,2.

Ejemplo 167: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((S)-2-hidroxi-1-oxopropil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₃, 436,25; experimental 436,5; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77–7,70 (m, 2H), 7,50–7,32 (m, 6H), 4,83–4,71 (m, 2H), 4,07–4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63–2,60 (m, 4H), 2,03–1,94 (m, 2H), 1,80–1,77 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- Ejemplo 168: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{37}N_3O_2$, 448,29; experimental 448.
- 5 Ejemplo 169: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-(bencil-metansulfonilamino)etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{31}N_3O_3S$, 442,21; experimental 442,2.
- Ejemplo 170: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{33}N_3O_3$, 436,25; experimental 436,5.
- 10 Ejemplo 171: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{37}N_3O_3$, 464,28; experimental 464,2.
- Ejemplo 172: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(1-hidroxi-ciclopropanecarbonil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_3$, 448,25; experimental 448,3.
- 15 Ejemplo 173: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-cianoacetil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{30}N_4O_2$, 431,24; experimental 431,5.
- 20 Ejemplo 174: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((*R*)-3-hidroxi-2-(*S*)-hidroxibutiril)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{35}N_3O_4$, 466,26; experimental 466,4.
- Ejemplo 175: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((*R*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{33}N_3O_4$, 452,25; experimental 452,2.
- 25 Ejemplo 176: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{37}N_3O_3$, 428,28; experimental 428,4.

Ejemplo 177: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{41}N_3O_3$, 456,31; experimental 456,5.

5 Ejemplo 178: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(*trans*-4-hidroxiciclohexanocarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{43}N_3O_3$, 482,33; experimental 482,5.

10 Ejemplo 179: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{41}N_3O$, 440,32; experimental 440,4.

Ejemplo 180: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-(ciclopentilmetil-metansulfonilamino)etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{35}N_3O_3S$, 434,24; experimental 434,2.

15 Ejemplo 181: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(4-trifluorometilbencil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$, 490,22; experimental 490,4.

20 Ejemplo 182: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-trifluorometilbencil)(*N,N*-dimetilsulfamoil)amino-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{33}F_3N_4O_3S$, 539,22; experimental 539,5.

25 Ejemplo 183: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-bencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4S$, 552,21; experimental 552,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,56-7,54 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,26 (s, 3H), 3,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H).

Ejemplo 184: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}FN_3O_4S$, 502,21; experimental 502,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H) 4,10 (br s, 2H), 3,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,25 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,61-2,60 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H).

10 Ejemplo 185: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorobencil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida ((m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{30}FN_3O_3$, 440,23; experimental 440,4.

Ejemplo 186: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(4-fluorometilbencil)(*N,N*-dimetilsulfamoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{33}FN_4O_3S$, 489,23; experimental 489,5.

Ejemplo 187: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[[2-(3-fluorofenil)etil]-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,24; experimental 454,2.

20 Ejemplo 188: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,24; experimental 454,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,13 (br s, 2H) 4,08 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 189: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-

benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{34}F_2N_3O_4S$, 516,23; experimental 516,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,49–7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,79–3,73 (m, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,19 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,63–2,60 (m, 4H), 2,12–2,09 (m, 2H), 1,83–1,80 (m, 2H).

Ejemplo 190: sal de TFA de 3-*endo*-[8-(2-((2-hidroxiacetil)-[2-(4-hidroxifenil)etil]-amino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{33}N_3O_4$, 452,25; experimental 452,2.

Ejemplo 191: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{35}N_3O_5S$, 514,23; experimental 514,3.

Ejemplo 192: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{30}FN_3O_3$, 440,23; experimental 440,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77–7,71 (m, 2H), 7,49–7,43 (m, 2H), 7,13–7,06 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (s, 2H) 4,12 (br s, 2H), 3,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,64–2,62 (m, 4H), 2,09–2,06 (m, 2H), 1,84–1,81 (m, 2H)

Ejemplo 193: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-metansulfonil-acetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}FN_3O_4S$, 502,21; experimental 502,4; ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77–7,70 (m, 2H), 7,49–7,45 (m, 2H), 7,19–7,11 (m, 3H), 4,8–4,9 (oscuro, 2H, solapado con solvente), 4,56 (s, 2H) 4,10 (br s, 2H), 3,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,4–3,3 (oscuro, 1H, solapado con solvente), 3,25 (s,

3H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63–2,60 (m, 4H), 2,08–2,05 (m, 2H), 1,83–1,80 (m, 2H).

5 Ejemplo 194: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₃F₂N₃O₄, 502,24; experimental 502,4.

Ejemplo 195: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-metil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₄S, 504,28; experimental 504,4.

10 Ejemplo 196: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(4-metil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₁N₃O₄, 472,31; experimental 472,4.

15 Ejemplo 197: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxi-acetil)-(4-trifluorometil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₆F₃N₃O₃, 496,27; experimental 496,4.

Ejemplo 198: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-ciclohexil-metil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₈F₃N₃O₄S, 558,25; experimental 558,4.

20 Ejemplo 199: sal de TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-propionil)-(4-trifluorometil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₈F₃N₃O₄, 526,28; experimental 526,4.

Ejemplo 200: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de litio

5 A una solución de éster metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (5,0 g, 31,25 mmol) en MeOH (32,0 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (1,31 g, 31,25 mmol) en agua (10,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min antes de concentrar. El sólido blanco resultante luego se secó al vacío para dar el
10 compuesto del título (4,59 g).

b. Preparación de {2-[3-endo-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida del ácido (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico

La 3-endo-{8-[2-(Ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}-benzamida (600 mg, 1,6 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se añadió (R)-
15 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxilato de litio (270 mg, 1,78 mmol) en forma de un sólido. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta disolver el sólido, luego se añadió HATU (687 mg, 1,78 mmol) en forma de un sólido. La solución de color amarillo fuerte se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
20 reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (781 mg) en forma de un aceite amarillo crudo.

25 c. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

El producto crudo de la etapa previa se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió HCl 1 N (acuoso) (10 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h; luego la reacción se concentró al vacío. El material crudo

se disolvió en acetonitrilo/agua/TFA y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título en forma de un polvo blanco (386 mg, 99,4% puro). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₄ 458,30; experimental 458,4.

Ejemplo 201: Síntesis de 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)metanol

A una solución agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopetancarboxílico (500 mg, 3,5 mmol) en THF (25 mL) se añadió complejo de borano-dimetilsulfuro 2,0 M en THF (1,8 mL, 3,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 °C durante 3 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió metanol (10 mL) cuidadosamente. La mezcla de reacción se concentró y se filtró. El filtrado se concentró para dar el intermediario del título en forma de un aceite (250 mg, 56%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 4,5, 7,5 Hz, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

b. Preparación de 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanecarbaldehído

A una solución agitada del producto de la etapa previa y DIPEA (680 µL, 4,0 mmol) en DCM (5 mL) se añadió una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (620 mg, 3,9 mmol) en DMSO (5 mL) a -20 °C. Después de 2 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con HCl 1,0 N (25 mL) y agua (25 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el intermediario del título (45 mg, 18%).

c. Preparación de éster bencílico de ácido (2-hidroxietil)-carbámico

A una solución agitada de etanolamina (4,0 g, 66 mmol) en DCM (4 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (4,6 mL, 33 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se lavó con HCl 1,0

N (40 mL) y agua (40 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. A una solución del producto crudo en acetato de etilo (30 mL) se añadieron hexanos (30 mL). Los cristales resultantes se filtraron y se secaron para dar el intermediario del título
 5 como un sólido blanco (4,5 g, 70%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,4–7,29 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

d. Preparación de éster bencílico de ácido (2-oxo-etil)-carbámico

A una solución agitada de éster bencílico de ácido (2-
 10 hidroxietil)carbámico (1,0 g, 5,1 mmol) y DIPEA (1,78 mL, 10,2 mmol) en DCM (15 mL) se añadió una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (1,63 g, 10,2 mmol) en DMSO (15 mL) a -20 °C. Después de 1 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con HCl 1,0 N (50 mL) y salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se
 15 secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar el intermediario del título (810 mg, 82%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,5 (s, 1H) 7,4–7,2 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,9–3,3 (br, 1H).

e. Preparación de éster bencílico de ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-
 20 azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-carbámico

Una suspensión de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida y éster bencílico de ácido (2-oxo-etil)carbámico (0,99 g, 6,2 mmol) en DCM (20 mL) se sonicó durante 5 min. A la suspensión agitada se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,3 g, 6,1 mmol). Después de agitar durante 30
 25 min, la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaOH 1,0 N (50 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para

proporcionar el intermediario del título (1,4 g, 57%): (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 408,22; experimental 408,5

f. Preparación de 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

5 Una solución del producto de la etapa previa (1,4 g, 3,4 mmol) en metanol (20 mL) se añadió a hidróxido de paladio sobre carbón (50% en peso de agua, Pd sobre base seca al 20%, 140 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró a través de celite y se concentraron para dar un aceite (1,0 g), que se usó directamente en la
10 siguiente etapa. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{16}H_{23}N_3O$, 274,19; experimental 274,5.

g. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (100 mg, 0,37 mmol) y el producto de etapa b (45 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (2 mL) y metanol
15 (0,2 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con NaOH 1,0 N (20 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en
20 la siguiente etapa. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{37}N_3O$, 384,30; experimental 384,3.

h. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

A una solución del producto de la etapa previa (0,366 mmol) en DCM (2
25 mL) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (50 μ L, 0,44 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se agitó en metanol (2,0 mL) y NaOH 6,0 N (35 μ L) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del

compuesto del título (30,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; experimental 442,4.

Ejemplos 202 – 203

Los intermediarios de los Ejemplos 202 y 203 se prepararon de la siguiente manera:

A una solución de éster etílico del ácido 4-hidrox ciclohexancarboxílico como una mezcla de isómeros cis y trans (8,7 g, 50,51 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C se añadió imidazol (4,8 g, 70,72 mmol), DMAP (20 mol %, 1,23 g, 10,10 mmol,) y dimetilclorosilano de ter-butilo (9,1 g, 60,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó y el aceite crudo se filtró a través de gel de sílice y el solvente se eliminó para dar éster etílico del ácido 4-(ter-butildimetilsilanilo) ciclohexancarboxílico (11,1 g, 77%) en forma de una mezcla de diastereómeros.

A una solución del producto de la etapa previa (11,1 g, 38,7 mmol) en MTBE (150 mL) y metanol (2,35 mL, 58,11 mmol) se añadió borhidruro de sodio (1,27 g, 58,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con metanol. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío para dar [4-(ter-butildimetilsilanilo) ciclohexil] metanol crudo en forma de una mezcla de diastereómeros. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10–40% de acetato de etilo/hexanos) para separar los diastereómeros cis y trans. Mancha superior (isómero cis) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 3,91–3,95 (m, 1H), 3,31–3,32 (d, 2H), 1,61–1,63 (m, 2H), 1,36–1,46 (m, 7H), 0,85–0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). Mancha inferior (isómero trans) Datos de ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 3,49–3,53 (m, 1H), 3,27–3,28 (d, 2H), 1,81–1,84 (m, 2H), 1,71–

1,74 (m, 2H), 1,28–1,36 (m, 1H), 1,18–1,26 (m, 2H), 0,93–0,97 (m, 2H), 0,82–0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Ejemplo 202: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

a. Preparación de éster *trans*-4-(ter-butildimetilsilanilo)-ciclohexilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una solución de *trans*-[4-(ter-butildimetilsilanilo)ciclohexil]metanol (555 mg, 2,24 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (0,59 mL, 3,37 mmol), DMAP (20% en moles, 54 mg) y cloruro de *p*-toluen-sulfonilo (570 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió DABCO (250 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 7,75–7,77 (d, 2H), 7,40–7,42 (d, 2H), 3,80–3,81 (d, 1H), 3,45–3,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,78–1,82 (m, 2H), 1,62–1,71 (m, 2H), 1,48–1,58 (m, 1H), 1,30–1,33 (m, 1H), 1,15–1,21 (m, 2H), 0,85–1,00 (m, 2H), 0,85–0,90 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

b. Preparación de 2-{[*trans*-4-(ter-butildimetilsilanilo)ciclohexilmetil]amino}-etanol

A una solución de éster *trans*-4-(ter-butildimetilsilanilo)-ciclohexilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico (600 mg, 1,50 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió etanolamina (2,0 mL, 25 eq). La solución se calentó hasta 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se eliminó para dar el intermediario del título crudo (0,44 g) en forma de un aceite amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₃₃NSiO₂, 288,3; experimental 288,2.

c. Preparación de éster ter-butílico del ácido [trans-4-(ter-butildimetilsilanilo) ciclohexilmetil]-(2-hidroxi-etil)-carbámico

A una solución del producto de la etapa previa (0,44 g, 1,50 mmol) en DCM (30 mL) se añadió dicarbonato de di-ter-butilo (324 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se eliminó para dar el intermediario del título (0,496 g) en forma de un aceite amarillo.

d. Preparación de éster ter-butílico del ácido [trans-4-(ter-butildimetilsilanilo)ciclohexilmetil]-(2-oxo-etil)carbámico

A una solución del producto de la etapa previa (496 mg, 1,27 mmol) en DCM (20 mL) a -15 °C se añadió DMSO (12,7 mmol, 0,905 mL) y DIPEA (1,103 mL, 6,35 mmol). La reacción se agitó durante 10 min y se añadió complejo de piridina-trióxido de azufre (1,01 g, 6,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título (480 mg) en forma de un aceite amarillo.

e. Preparación de éster ter-butílico del ácido [trans-4-(ter-butildimetilsilanilo)ciclohexilmetil]-{2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}carbámico

A una solución del producto de la etapa previa (480 mg, 1,24 mmol) en DCM (20 mL) se añadió 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (343 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (525 mg, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo

(700 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo quebradizo. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{58}N_3SiO_4$, 600,4; experimental 600,6.

f. Preparación de 3-endo-(8-{2-[(trans-4-hidrox ciclohexilmetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

5 El producto de la etapa previa (700 mg, 1,16 mmol) se disolvió en DCM (15 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (100 mL) y NaOH 1 N (100 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre
10 sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo (425 mg, 94% de rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{36}N_3O_2$, 386,3; experimental 386,5.

g. Preparación de la {2-[3-endo-(3-carbamoyl-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}-(trans-4-hidroxi-ciclohexilmetil)amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico

A una solución del producto de la etapa previa (425 mg, 1,10 mmol) en DMF (15 mL) se añadió (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxilato de litio (0,19 g, 1,21 mmol) y HATU (0,46 g, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó
20 con agua, 1:1 agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario crudo del título en forma de un aceite amarillo. (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{43}N_3O_5$, 514,3; experimental 514,5.

h. Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(trans-4-hidrox ciclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

El producto de la etapa previa se disolvió en acetonitrilo (15 mL) y HCl 1 N (15 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y NaOH 1 N (150 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (45 mg) en forma de un polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₂O₅, 474,29; experimental 474,4. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,00–8,02 (s, 1H), 7,65–7,80 (m, 2H), 7,40–7,45 (t, 1H), 4,59–4,62 (m, 1H), 3,95–4,20 (m, 3H) 3,65–3,79 (m, 2H), 3,40–3,60 (m, 2H), 3,10–3,20 (m, 2H), 2,05–2,19 (m, 2H), 1,95–2,00 (m, 2H), 1,40–1,85 (m, 4H), 1,20–1,35 (m, 2H), 1,01–1,20 (m, 2H).

Ejemplo 203: Síntesis de 3-endo-(8-{2-[(*cis*-4-hidroxiciclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 202, usando el correspondiente isómero *cis*, se preparó *cis*-[4-(ter-bútildimetilsilanilo)oxi]ciclohexil]metanol en etapa a, el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₉N₂O₅, 474,29; experimental 474,4. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,00–8,02 (s, 1H), 7,65–7,80 (m, 2H), 7,40–7,50 (t, 1H), 4,60–4,62 (m, 1H), 3,95–4,20 (m, 3H) 3,65–3,79 (m, 2H), 3,40–3,60 (m, 2H), 3,10–3,20 (m, 2H), 2,05–2,19 (m, 2H), 1,40–1,85 (m, 6H), 1,20–1,30 (m, 4H).

Ejemplo 204: Síntesis de ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil]-((*S*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzoico

a. Preparación de éster metílico de ácido 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzoico

Se pesó 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida (2,5 g, 9,36 mmol) en un recipiente de 200 mL y se purgó con nitrógeno. Se añadió metanol (100 mL) seguido de ácido clorhídrico en dioxano (7 mL de solución 4,0 N, 28 mmol). La solución se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. El metanol se eliminó por evaporación y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y NaOH 1 N (150 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL)

y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron para dar el intermediario del título (1,66 g) en forma de un polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₂₀NO₂,

5 246; experimental 246,3.

b. Preparación de éster metílico de ácido 3-endo-{8-[2-(benciloxicarbonil-ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzoico

A una solución del producto de la etapa previa (1,66 g, 4,61 mmol) en DCM (20 mL) y metanol (20 mL) se añadió éster bencilico de ácido
10 ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbámico (1,27 g, 4,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,95 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para
15 dar el intermediario del título (2,65 g, >100% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo quebradizo que se usó directamente en la siguiente etapa.

c. Preparación de éster metílico del ácido 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il}benzoico

A una solución del producto de la etapa previa (2,65 g) en etanol (20 mL)
20 y HCl acuoso 1 N (10 mL) se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 270 mg). La reacción se purgó con hidrógeno gas y se agitó bajo hidrógeno durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y la reacción se diluyó con DCM (200 mL) y NaOH 1 N (150 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre
25 sulfato de sodio. El solvente se eliminó para dar el intermediario del título (2,0 g) en forma de un aceite amarillo ceroso. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₃₆N₂O₂, 385,3; experimental 385,5.

d. Preparación de éster metílico del ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzoico

A una solución del producto de la etapa previa (2,0 g, 5,2 mmol) en DMF (35 mL) se añadió (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxilato de litio (0,72 g, 5,7 mmol,) y HATU (2,18 g, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua, 1:1 agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, luego se secó sobre carbonato de potasio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título crudo en forma de un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente etapa.

e. Preparación de éster metílico del ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzoico

El producto de la etapa previa se disolvió en acetonitrilo (15 mL) y HCl 1 N (15 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y NaOH 1 N (150 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar el intermediario del título (2,2 g) en forma de un aceite amarillo. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₂O₅, 473,3; experimental 473,3.

f. Síntesis de ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzoico

A una solución del producto de la etapa previa (2,2 g, 5,2 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,31 g, 31,2 mmol) en agua (5 mL). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Una vez completa la hidrólisis del éster, se eliminó el THF al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron para dar el compuesto del título (0,32 g) en forma de un polvo blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₈N₂O₅, 459,28; experimental 459,5.

Ensayo 1: Ensayo de fijación de radioligando en receptores opioides mu humano, delta humano y kappa de cob

a. Preparación de membrana

5 Células CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas en forma estable con cADN de receptor opioide mu humano o kappa de cobayo se cultivaron en medio que consiste en medio de Ham F12 suplementado con 10% de FBS, 100 unidades/ml de penicilina – 100 µg/mL de estreptomicina y 800 µg/mL de geneticina en un incubador humidificado con 5% de CO₂ a 37 °C. Se
10 determinaron los niveles de expresión del receptor (B_{max} ~2,0 y ~0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) mediante el uso de [³H]–diprenorfina (actividad específica ~50–55 Ci/mmol) en un ensayo de fijación de radioligando a membrana.

Las células se cultivaron hasta 80–95% de confluencia (< 25 pasajes de
15 subcultivo). Para el pasaje de la línea celular, la monocapa celular se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se cosechó por agitación mecánica en 10 mL de PBS suplementado con 5 mM de EDTA. Después de la resuspensión, las células se transfirieron a 40 mL de medio de cultivo nuevo para centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y se resuspendieron en medio
20 de cultivo nuevo en la proporción de división adecuada.

Para la preparación de la membrana, las células se cosecharon mediante agitación mecánica suave con 5 mM de EDTA en PBS seguido de centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Los sedimentos se resuspendieron en buffer de ensayo (50 mM de ácido 4–(2–hidroxietil)piperazin–1–etansulfónico:ácido *N*–(2–
25 hidroxietil)piperazin–*N'*–(2–etansulfónico) (HEPES)), pH 7,4 y se homogeneizaron con un disruptor de politrones sobre hielo. Los homogenados obtenidos se centrifugaron (1200 g durante 5 minutos), los sedimentos se descartaron y se centrifugó el sobrenadante (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos se lavaron una vez por resuspensión en buffer de ensayo, seguido

de centrifugación adicional (40.000 g durante 20 minutos). El sedimento final se resuspendió en buffer de ensayo (equivalente 1 T-225 frasco/1 mL de buffer de ensayo). Se determinó la concentración de proteína mediante el uso de un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford y las membranas se almacenaron en 5
alícuotas congeladas a -80°C , hasta ser usadas.

Se compraron membranas de receptor opioide delta humano (hDOP) de Perkin Elmer. Los K_d y B_{max} informador para estas membranas determinados por análisis de saturación en ensayos de fijación de radioligando de $[^3\text{H}]$ -natrindol eran de 0,14 nM ($\text{p}K_d = 9,85$) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La 10
concentración de proteína se determinó mediante el uso del kit de ensayo de proteína Bio-Rad Bradford. Las membranas se guardaron en alícuotas congeladas a -80°C , hasta ser usadas.

b. Ensayos de fijación de radioligando

Los ensayos de fijación de radioligando se realizaron en una placa de 15
ensayos de polipropileno de 96 cavidades Axigen de 1,1 mL de profundidad en un volumen total de ensayo de 200 μL que contenía la cantidad adecuada de proteína de membrana (~ 3 , ~ 2 y ~ 20 μg para μ , delta y kappa, respectivamente) en Buffer de ensayo, suplementado con 0,025% de albúmina sérica bovina (BSA). Se realizaron estudios de fijación de saturación para la 20
determinación de los valores de K_d del radioligando mediante el uso de $[^3\text{H}]$ -diprenorfina a 8–12 diferentes concentraciones que variaban de 0,001 nM – 5 nM. Se realizaron ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de $\text{p}K_i$ de los compuestos con $[^3\text{H}]$ -diprenorfina a 0,5, 1,2, y 0,7 nM para μ , delta, y kappa, respectivamente, y once concentraciones de compuesto que 25
variaban entre 10 pM – 100 μM .

Los datos de fijación se analizaron por análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) mediante el uso del modelo de 3 parámetros para competencia por un sitio. El mínimo de la curva se fijó en el valor de la fijación no específica,

determinado en presencia de 10 μ M de naloxona. Se calcularon los valores de K_i para los compuestos de prueba, en Prism, para los valores de IC_{50} mejor ajustados, y el valor de K_d del radioligando, mediante el uso de la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$) en donde $[L]$ = la concentración de [^{3} H]-

5 Diprenorfina. Los resultados se expresan como el logaritmo negativo decimal de los valores de K_i , pK_i .

Los compuestos de prueba con mayor valor de pK_i en estos ensayos tienen mayor afinidad de unión con el receptor de opioide mu, delta, o kappa. Los compuestos de los Ejemplos 1-204 se analizaron en estos ensayos. Con la
10 excepción del compuesto del Ejemplo 204, que demostró fijación en el receptor mu en el nivel micromolar, todos los compuestos tenían un valor de pK_i entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 10,5 para el receptor opioide mu humano. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 46B, 58, 59 y 136, tenían valores de pK_i de 10,1, 10,0, 9,9, 9,2 y 9,8, respectivamente. Los
15 compuestos de los Ejemplos 1-203 también exhibieron valores de pK_i entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 10,5 en los receptores opioides delta humano y kappa de cobayo.

20 **Ensayo 2: activación mediada por agonista del receptor opioide mu en membranas preparadas de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide mu humano**

En este ensayo, se determinaron los valores de la potencia y la actividad intrínseca de los compuestos de prueba por medición de la cantidad de GTP-Eu ligado presente tras la receptor activación de human en membranas preparadas de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide mu humano.

25 **a. Preparación de membrana de receptor opioide mu:**

Las membranas humanas de receptor opioide mu (hMOP) se prepararon tal como se describió con anterioridad o se compraron de Perkin Elmer. Los pK_d y B_{max} informados de las membranas compradas determinadas por análisis de saturación en un ensayo de fijador de radioligando [^{3} H]-diprenorfina eran de

10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determinó mediante el uso del kit de ensayo de proteína Bio-Rad Bradford. Las membranas se guardaron en alícuotas congeladas a -80°C , hasta su uso. Se diluyeron GTP-Eu liofilizado y GDP a $10\text{ }\mu\text{M}$ y 2 mM , respectivamente, en
5 H_2O doblemente destilada y luego se mezclaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser transferidos a muestras de alícuotas individuales para su almacenamiento a -20°C .

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

Los ensayos de intercambio de nucleótido GTP-Eu se realizaron usando
10 el kit de fijación de GTP DELPHIA (Perkin/Elmer) en placas de filtro AcroWell de 96 cavidades de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Las membranas se prepararon tal como se describió con anterioridad, y antes del inicio del ensayo se diluyeron alícuotas hasta una concentración de $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ en Buffer de ensayo (50 mM de HEPES, $\text{pH } 7,4$ a 25°C), luego se
15 homogeneizaron durante 10 segundos usando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de prueba se recibieron como soluciones madre de 10 mM en DMSO, se diluyeron a $400\text{ }\mu\text{M}$ en Buffer de ensayo que contiene $0,1\%$ de BSA, y luego se hicieron diluciones seriadas (1:5) para generar diez concentraciones de compuesto que variaban de 40 pM – $80\text{ }\mu\text{M}$. GDP y GTP-Eu se diluyeron a $4\text{ }\mu\text{M}$
20 y 40 nM , respectivamente, en buffer de ensayo. Los ensayos se realizaron en un volumen total de $100\text{ }\mu\text{L}$ que contiene $5\text{ }\mu\text{g}$ de proteína de membrana, con el compuesto de prueba que variaba de 10 pM – $20\text{ }\mu\text{M}$), $1\text{ }\mu\text{M}$ de GDP y 10 nM GTP-Eu diluido en 10 mM de MgCl_2 , 50 mM de NaCl y $0,0125\%$ de BSA, (concentraciones de ensayo finales). Se incluyó una curva DAMGO (Tyr-D-Ala-
25 Gli-(metil)Phe-Gly-ol) concentración-respuesta (que varía de $12,8\text{ pM}$ – $1\text{ }\mu\text{M}$) en cada placa.

Las placas de ensayo se prepararon inmediatamente antes del ensayo tras la adición de $25\text{ }\mu\text{L}$ de buffer de ensayo, $25\text{ }\mu\text{L}$ de compuesto de prueba y $25\text{ }\mu\text{L}$ de GDP y GTP-Eu. El ensayo se inició con la adición de $25\text{ }\mu\text{L}$ de

proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos. Las placas de ensayo luego se filtraron con un múltiple de vacío de Waters conectado a la bomba de vacío local regulada a 10–12 pulgadas de Hg y se lavaron con solución de lavado de GTP a temperatura ambiente (2 x 300 mL). En los fondos de las placas se realizaron tomas para eliminar el exceso de líquido. Luego se leyeron las placas de inmediato para determinar la cantidad de GTP–Eu ligado a fin de medir la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) en un lector de placa de fusión Packard. Vehículo: DMSO no superior al 1% de la concentración final del ensayo.

La cantidad de GTP–Eu fijado es proporcional al grado de activación de los receptores opioides mu por el compuesto de prueba. La actividad intrínseca (IA), expresada como porcentaje, se determinó como la proporción de la cantidad de GTP–Eu fijado observado para la activación por el compuesto de prueba respecto de la cantidad observada para la activación por DAMGO, que se presupone es un agonista total (IA = 100). Los compuestos de los Ejemplos 1 a 204 demostraron actividades intrínsecas en este ensayo de menos de aproximadamente 40, generalmente menos de aproximadamente 25. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 46B, 58, 59 y 136, tenían valores de IA de 6, –3, –3, –2 y 14, respectivamente. En consecuencia, se demostró que los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas del receptor opioide mu humano.

Ensayo 3: Modelo murino de eficacia *in vivo*

En estos ensayos se evaluó la eficacia de los compuestos de prueba en un modelo de tránsito gastrointestinal, el cual evalúa la actividad periférica, así como en un modelo de detección de analgesia que utiliza una placa caliente para roedor, el cual evalúa la actividad del sistema nervioso central. La obtención de los resultados de estos dos modelos permite calcular las selectividades periféricas relativas de los compuestos de prueba. Estos estudios

fueron aprobados aprobado por Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc. y conforma la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicado por la National Academy of Sciences (©1996).

a. Ensayo de tránsito intestinal en ratones

5 Los compuestos de prueba se evaluaron en el ensayo de tránsito intestinal en ratones para determinar su capacidad para revertir el tránsito gastrointestinal retrasado inducido por morfina. Se dejaron las ratas en ayunas durante hasta 24 horas antes de la administración de compuestos de prueba o el vehículo por vías intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral de
10 administración en dosis que varían de 0,001 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo (mg/kg). La administración de compuesto de prueba era seguida de administración subcutánea de morfina en una dosis de 3 mg/kg o vehículo. Cinco minutos después de la administración de morfina o vehículo se administró un alimento no nutritivo, no absorbible de carbón por cebadura oral y
15 se dejó libre acceso de agua a los animales durante los sesenta minutos de duración del experimento. Luego se sacrificaron los animales por asfixia con dióxido de carbono seguido de toracotomía y se extrajo con cuidado el estómago. El estómago se ligó al esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico para impedir vaciamiento adicional al intestino delgado durante el periodo en el
20 cual se hicieron las mediciones. El tránsito intestinal se definió como la distancia que se desplazó el frente inicial del alimento respecto del largo total del intestino (en la unión ileocecal).

b. Ensayo de placa caliente en ratones

25 Las actividades de los compuestos fueron investigadas en el modelo de placa caliente para ratones (Letica Scientific Instruments Modelo # 7406; Panlab, S.L., Barcelona, España) a fin de determinar su capacidad para revertir la acción central mediada por la morfina. Los compuestos se evaluaron en su capacidad para revertir la analgesia inducida por morfina tal como se evidencia por descensos de la latencia de lamido de la pata respecto de los controles de

5 morfina. Los compuestos de prueba se administraron por vías intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral de administración en dosis que varían de 0,1 a 30 mg/kg seguido de administración subcutánea de morfina en una dosis de 10 mg/kg o de vehículo. Luego se devolvieron los animales a sus jaulas durante los
10 restantes 30 minutos del experimento. Los animales luego se ubicaron en el aparato de placa caliente (53 °C) y el tiempo hasta que el ratón lamía la pata fue registrado por un observador ciego respecto del grupo de tratamiento. Los animales que no presentaron el comportamiento de lamida de la pata antes de un tiempo de corte de 35 segundos se asignaron automáticamente a un tiempo de latencia de 35 segundos.

c. Análisis de datos y resultados

Los datos se analizaron mediante el paquete de software de GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se construyeron curvas de reversión porcentual por análisis de regresión no lineal mediante el modelo de
15 respuesta de dosis sigmoidea (pendiente variable) y se calcularon los valores de ID_{50} más ajustados. Se fijaron los máximos y mínimos de la curva con los valores de control de morfina (que indican 0% de reversión) y los controles de vehículo (indica 100% de reversión), respectivamente. Los resultados se expresan como ID_{50} , la dosis requerida para el 50% de reversión de los efectos
20 de morfina, en miligramos por kilogramo. Se analizaron compuestos seleccionados de la invención en este modelo. Los compuestos de la invención administrados por las vías subcutánea u oral exhibieron valores de ID_{50} en el modelo de tránsito intestinal de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 mg/kg.

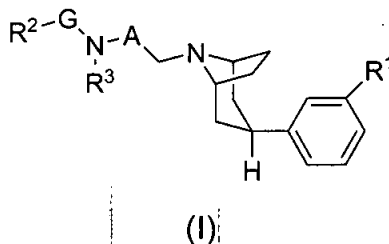
25 Se calculó la selectividad periférica para cada compuesto sobre la base del valor de ID_{50} de la placa caliente (medición central) dividido por el valor de ID_{50} de tránsito intestinal (medición periférica). Los compuestos de la invención que fueron estudiados en estos ensayos exhibieron selectividades periféricas que varían de aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 500 veces. En

particular, los compuestos de los Ejemplos 46B, 48B, 58, 59 y 63 exhibieron selectividades periféricas de 15, 30, 300, 43 y 22, respectivamente, tras la administración subcutánea y 19, 42, 35, 6 y 22, respectivamente, tras la administración oral.

5 Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a sus formas de realización específicas, los expertos en la técnica deben entender que se pueden hacer diversos cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de
10 materia, proceso, etapa o etapas de proceso particulares al objetivo, el espíritu y el alcance de la presente invención. Todas dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente. Además, todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes citadas con anterioridad en la presente son incorporadas por referencia en la presente en su
15 totalidad, tal como si se hubieran incorporado individualmente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



- 5 caracterizado porque:

R^1 está seleccionado de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$;

A es alquilenilo C_{1-4} ;

- 10 R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halo, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo; o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} ;

G es alquilenilo C_{1-4} ;

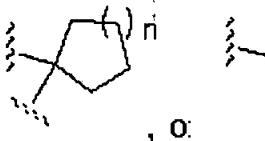
- 15 R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$ y

- 20 alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o con un $-D-(CH_2)_j-R^7$,



en donde D es

j es 1, 2 ó 3, n es 1 ó 2 y p es 1 ó 2,

- 25 R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7

R^7 es $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ o $-NHC(O)NR^aR^b$

R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo,

en donde fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, $-OR^a$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en donde alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con 2 ó 3 halo, y

q es 0, 1 ó 2;

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y;

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

con la condición de que, cuando R^2 es fenilo sustituido en la posición 4, R^3 no sea $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OR^a$; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halo o con uno o dos alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 2 ó 3 halo;

R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$ y $-C(O)NHR^5$; y

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OR^a$ o con un sustituyente seleccionado de $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, cicloalquilo C_{3-6} , $-D-(CH_2)_l-R^7$ y fenilo, y

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 está seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y

fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$ y G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^3 está seleccionado de $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$, y

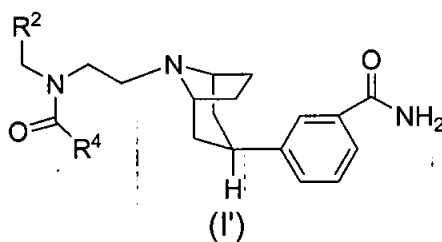
alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde R^6 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^7 , en donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^3 es $-C(O)NHR^5$ y

R^5 es alquilo C_{1-4} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, en donde q es 0 ó 1 y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, $-OH$ y $-OCF_2$.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I'):



en donde:

R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un o dos halo; y

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con un $-OR^a$, y

alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o dos
5 sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$, $-CN$ y
cicloalquilo C_{3-6} , en donde R^a y R^b son cada uno, de modo independiente,
hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^6 es alquilo C_{1-3} ;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado
10 porque R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados de $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ y $-NH(CH_3)_2$.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado
porque R^2 es ciclohexilo o 4,4-difluorociclohexilo y R^4 es alquilo C_{1-2} sustituido
con uno o dos $-OH$.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado
porque el compuesto está seleccionado de:

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-
20 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-
aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-aza-
bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-
3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-endo-(8-{2-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-bencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{3-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

20 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metanesulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-metansulfonil-acetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(5-hidroxi-triciclo[3,3,1,1(3,7)]decan-2-ilmetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((*S*)-2-hidroxi-2-propionil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

20 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((*R*)-3-hidroxi-2-(*S*)-hidroxibutiril)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-*endo*-(8-{2-[bencil-((*S*)-2-hidroxi-1-oxopropil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{3-[bencil-((*S*)-2-hidroxi-2-propionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxiopropionil)-amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxibutiril)amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida; y

10 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxi-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto está seleccionado de:

15 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida; y

3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxiopropionil)-amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

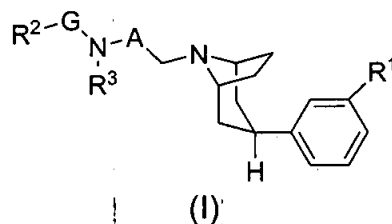
20 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto es glicolato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto es oxalato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida.

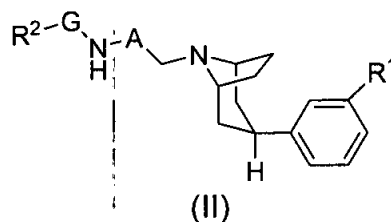
15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I),



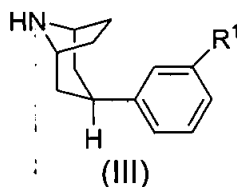
en donde R^1 , R^2 , R^3 , A y G se definen como en la reivindicación 1 o una de sus
5 sales o solvatos o derivados protegidos farmacéuticamente aceptables,
caracterizado porque comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

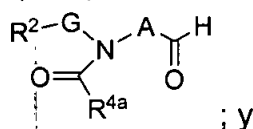


- 10 con un compuesto de la fórmula $R^{4a}C(O)-L$ o un compuesto de la fórmula $R^5-N=C=O$, en donde R^{4a} es R^4 o una forma protegida de R^4 y L es un grupo
saliente o $R^{4a}C(O)-L$ es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato; o

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

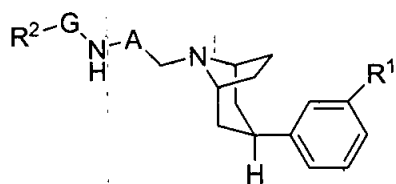


con un compuesto de la fórmula (XVII):



- (c) opcionalmente eliminar el grupo o los grupos protectores de R^{4a} , para
proporcionar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos o
20 derivados protegidos farmacéuticamente aceptables.

17. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde R^1 , R^2 , A y G se definen como en la reivindicación 1;

o una de sus sales.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado
5 porque

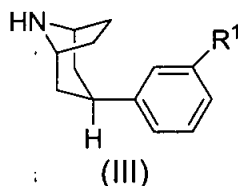
R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno
opcionalmente sustituidos con un o dos halo;

G es $-\text{CH}_2-$; y

10 A es $-\text{CH}_2-$.

19. Un compuesto de la fórmula (III):



en donde R^1 es $-\text{OR}^a$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado
15 porque R^1 es $-\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1
a 14 para usar en terapia.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 14 para preparar un medicamento para el tratamiento de
una enfermedad o condición médica en un mamífero, asociada con la actividad
del receptor opioide mu.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque la
enfermedad o condición es disfunción intestinal inducida por opioides o íleo
25 posoperatorio.

24. Un método de estudio de un sistema biológico o muestra,
caracterizado porque comprende un receptor opioide mu, caracterizado porque
comprende:

(a) poner en contacto el sistema biológico o la muestra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; y

(b) determinar el efecto causado por el compuesto sobre el sistema biológico o la muestra.

- 5 25. Un método de tratamiento de un mamífero que tiene una condición médica asociada con la actividad del receptor opioide mu, caracterizado porque comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 14.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque la condición médica está seleccionada de disfunción intestinal inducida por opioides e íleo posoperatorio.

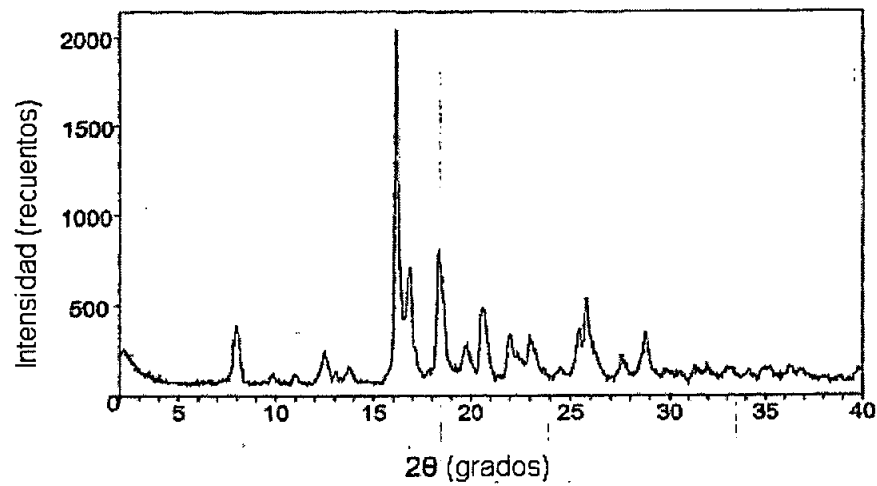


Figura 1

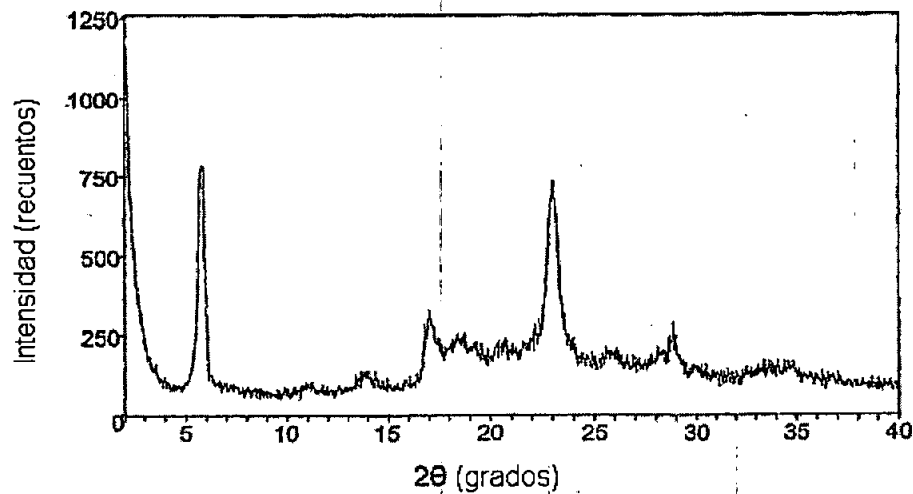


Figura 2

1/2

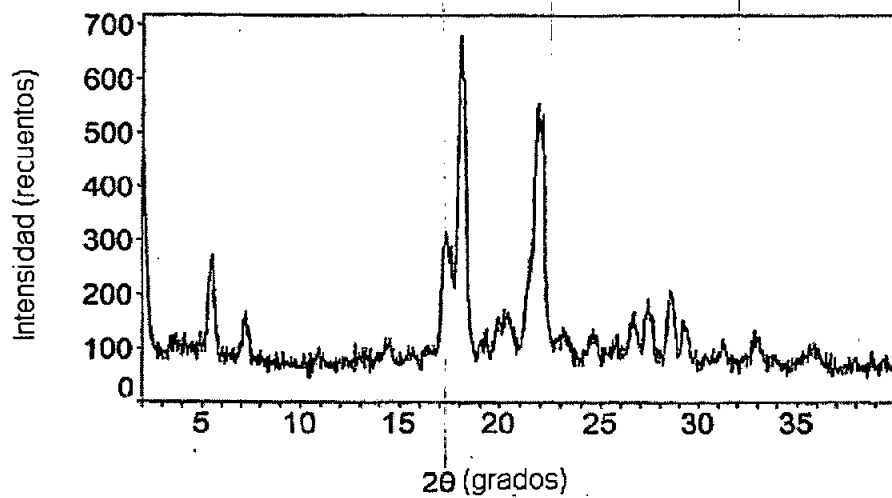


Figura 3

2/2

181

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.009.184 MT/FOP 20060701/0.20.5
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	P-220-PCT
I	Title of Invention	8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE COMPOUNDS AS MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	THERAVANCE, INC.
II-5	Address	901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(650) 808-6000
II-9	Facsimile No.	(650) 808-6078
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LONG, Daniel
III-1-5	Address	3837 21st Street San Francisco, California 94114 United States of America
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHURCH, Timothy J.
III-2-5	Address	3913 Pasadena Drive San Mateo, California 94403 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	JACOBSEN, John R.
III-3-5	Address	16 Oak Valley Road San Mateo, California 94402 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	JIANG, Lan
III-4-5	Address	788 Santa Maria Lane Foster City, California 94404 United States of America
III-4-6	State of nationality	CN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SAITO, Daisuke Roland
III-5-5	Address	1515 Broadway Avenue, Apt #1 Burlingame, ca 94010 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	STERGIADES, Ioanna
III-6-5	Address	1515 Sutter Street, Apt #325 San Francisco, California 94109 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant only
III-7-2	Applicant for	all designated States except US
III-7-4	Name (LAST, First)	VAN DYKE, Priscilla
III-7-5	Address	1319A Curtis Street Berkeley, California 94702 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant only
III-8-2	Applicant for	all designated States except US
III-8-4	Name (LAST, First)	DALZIEL, Sean
III-8-5	Address	201 Harrison Street, #921 San Francisco, California 94105 United States of America
III-8-6	State of nationality	AU
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant only
III-9-2	Applicant for	all designated States except US
III-9-4	Name (LAST, First)	PREZA, Leticia
III-9-5	Address	69 Nordhoff Street San Francisco, California 94131 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	HAGENAH, Jeffrey A.
IV-1-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(650) 808-6406
IV-1-4	Facsimile No.	(650) 808-6078
IV-1-6	Agent's registration No.	35,175
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	EBERLE, Shelley
IV-2-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	(650) 808-4010
IV-2-4	Facsimile No.	(650) 808-6078
IV-2-5	e-mail	
IV-2-6	Agent's registration No.	31,411
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	SAXON, Roberta P.
IV-3-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	(650) 808-3764
IV-3-4	Facsimile No.	(650) 808-6078
IV-3-5	e-mail	
IV-3-6	Agent's registration No.	43,087
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

V-3	Identification of parent application or patent grant		
V-3-1	Designation	US	
V-3-1-1	Kind of parent application or grant	continuation-in-part	
V-3-1-2	Parent application or grant No.	60/777,962	
V-3-1-3	Parent application or grant date	01 March 2006 (01.03.2006)	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 March 2006 (01.03.2006)	
VI-1-2	Number	60/777,962	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	30 August 2006 (30.08.2006)	
VI-2-2	Number	60/841,028	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	130	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	148	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	Letter to US Receiving Office	
IX-18	other	Ten General Power of Attorney forms	
IX-18	other	Receipt Postcard	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 SAXON, Roberta P. 43087	
X-1-1	Name (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/103187 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404 (US). SAITO, Daisuke Roland [US/US]; 1515 Broadway Avenue, Apt #1, Burlingame, ca 94010 (US). STER-
GIADES, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt #325, San Francisco, California 94109 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/005388

(22) International Filing Date:
28 February 2007 (28.02.2007)

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey A. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/777,962 1 March 2006 (01.03.2006) US
60/841,028 30 August 2006 (30.08.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent), UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/777,962 (CIP)
Filed on 1 March 2006 (01.03.2006)

(71) Applicants (for all designated States except US): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US). VAN DYKE, Priscilla [US/US]; 1319A Curtis Street, Berkeley, California 94702 (US). DALZIEL, Sean [AU/US]; 201 Harrison Street, #921, San Francisco, California 94105 (US). PREZA, Leticia [US/US]; 69 Nordhoff Street, San Francisco, California 94131 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

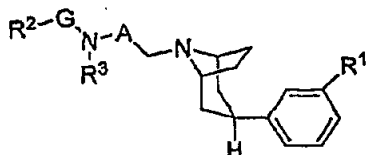
Published:

(75) Inventors/Applicants (for US only): LONG, Daniel [GB/US]; 4358 23rd Street, San Francisco, California 94114 (US). CHURCH, Timothy J. [US/US]; 3913 Pasadena Drive, San Mateo, California 94403 (US). JACOBSEN, John R. [US/US]; 16 Oak Valley Road, San Mateo, California 94402 (US). JIANG, Ian [CN/US];

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE COMPOUNDS AS MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The invention provides novel 8-azabicyclo[3.2.1]octane compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, A, and G are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, that are antagonists at the mu opioid receptor. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat conditions associated with mu opioid receptor activity, and processes and

intermediates useful for preparing such compounds.

WO 2007/103187 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/103187 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 451/02 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

Harrison Street, #921, San Francisco, California 94105
(US). PREZA, Leticia [US/US]; 69 Nordhoff Street, San
Francisco, California 94131 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/005388

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey A. et al.; Theravance, Inc.,
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California
94080 (US).

(22) International Filing Date:
28 February 2007 (28.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/777,962 1 March 2006 (01.03.2006) US
60/841,028 30 August 2006 (30.08.2006) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 60/777,962 (CIP)
Filed on 1 March 2006 (01.03.2006)

(71) Applicant (for all designated States except US): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LONG, Daniel
[GB/US]; 4358 23rd Street, San Francisco, California
94114 (US). CHURCH, Timothy J. [US/US]; 3913
Pasadena Drive, San Mateo, California 94403 (US).
JACOBSEN, John R. [US/US]; 16 Oak Valley Road, San
Mateo, California 94402 (US). JIANG, Lan [CN/US];
788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404
(US). SAITO, Daisuke Roland [US/US]; 1515 Broadway
Avenue, Apt #1, Burlingame, ca 94010 (US). STER-
GIADES, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt #325,
San Francisco, California 94109 (US). VAN DYKE,
Priscilla [US/US]; 1319A Curtis Street, Berkeley, Cal-
ifornia 94702 (US). DALZIEL, Sean [AU/US]; 201

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent), UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

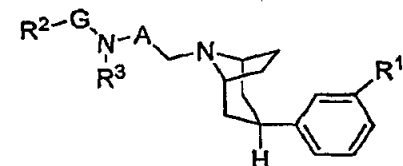
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
1 November 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE COMPOUNDS AS MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The invention provides novel 8-azabicyclo[3.2.1]octane
compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, A, and G are defined in the
specification, or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof,
that are antagonists at the mu opioid receptor. The invention also pro-
vides pharmaceutical compositions comprising such compounds, meth-
ods of using such compounds to treat conditions associated with mu opi-
oid receptor activity, and processes and intermediates useful for prepar-

ing such compounds.

WO 2007/103187 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/005388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D451/02 A61K31/46 A61P1/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/089908 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 21 October 2004 (2004-10-21) page 1, line 10 - line 24 page 44, line 17 - page 45, line 5; claims; examples	1-26
A	US 2003/181447 A1 (BOYD ET. AL.) 25 September 2003 (2003-09-25) page 2, paragraph 12; claims; examples	1-26
A	WO 2004/089909 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 21 October 2004 (2004-10-21) page 1, line 10 - line 24; claims; examples	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2007

Date of mailing of the international search report

17/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/005388

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHIJIAN LU ET. AL.: "Substituted Bridged Phenyl Piperidines: Orally Active Growth Hormone Secetagtgues." BIUOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, pages 1817-1820, XP002449068 table 1 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/005388

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-26 (part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25 and 26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/005388

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089908	A	21-10-2004	BR PI0409307 A	25-04-2006
			CA 2522323 A1	21-10-2004
			EP 1615894 A2	18-01-2006
			JP 2006522795 T	05-10-2006
			MX PA05011070 A	12-12-2005
			NL 1025932 C2	22-11-2005
			NL 1025932 A1	18-10-2004
US 2003181447	A1	25-09-2003	NONE	
WO 2004089909	A	21-10-2004	BR PI0409369 A	25-04-2006
			CA 2522180 A1	21-10-2004
			EP 1615893 A1	18-01-2006
			JP 2006522797 T	05-10-2006
			MX PA05011060 A	12-12-2005

PCT

RECEIVED

JUN 26 2007

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 13 June 2007 (13.06.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-220-PCT	
International application No. PCT/US2007/005388	International filing date (day/month/year) 28 February 2007 (28.02.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 March 2006 (01.03.2006)
Applicant THERAVANCE, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 March 2006 (01.03.2006)	60/777,962	US	25 May 2007 (25.05.2007)
30 August 2006 (30.08.2006)	60/841,028	US	25 May 2007 (25.05.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. 41 22 228 93 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 21 August 2008 (21.08.2008)	
Applicant's or agent's file reference P-220-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/005388	International filing date (day/month/year) 28 February 2007 (28.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VAN DYKE, Priscilla
1319A Curtis Street
Berkeley, California 94702
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VAN DYKE, Priscilla
550 Fell Street #5
San Francisco, CA 94102
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ulhaq Faizan

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DRJB3QOE0

RECEIVED

SEP 07 2007

PCT

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
23 August 2007 (23.08.2007)Applicant's or agent's file reference
P-220-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/005388International filing date (day/month/year)
28 February 2007 (28.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LONG, Daniel
3837 21st Street
San Francisco, California 94114
United States of America

State of Nationality

GB

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

LONG, Daniel
4358 23rd Street
San Francisco, California 94114
United States of America

State of Nationality

GB

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Tholle Peter

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED

To:

OCT 09 2007

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENTHAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 24 September 2007 (24.09.2007)		
Applicant's or agent's file reference P-220-PCT		
International application No. PCT/US2007/005388		
International filing date (day month year) 28 February 2007 (28.02.2007)		
1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address PREZA, Leticia 69 Nordhoff Street San Francisco, California 94131 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		
Authorized officer Biarge-Thurre Marina		

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

OCT 09 2007

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 24 September 2007 (24.09.2007)		
Applicant's or agent's file reference P-220-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2007/005388	International filing date (day/month/year) 28 February 2007 (28.02.2007)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address VAN DYKE, Priscilla 1319A Curtis Street Berkeley, California 94702 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Biarge-Thurre Marina

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED

To:

OCT 09 2007

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUETHERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year)

24 September 2007 (24.09.2007)

Applicant's or agent's file reference

P-220-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2007/005388

International filing date (day/month/year)

28 February 2007 (28.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

DALZIEL, Sean
201 Harrison Street, #921
San Francisco, California 94105
United States of America

State of Nationality

AU

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Biarge-Thurre Marina

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

To:

THERAVANCE, INC.
Attn: Hagenah, Jeffrey A.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 17/09/2007	
Applicant's or agent's file reference P-220-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/005388	International filing date (day/month/year) 28/02/2007
Applicant THERAVANCE, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Possible IDS Due 10/17/07

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <i>Antoine 19 Amend</i> Saskia Stark Due 11/17/07 <i>Written Opinion Due 12/17/07</i>
--	--

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-220-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/005388	International filing date (day/month/year) 28/02/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/03/2006
Applicant THERAVANCE, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D451/02 A61K31/46 A61P1/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/089908 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 21 October 2004 (2004-10-21) page 1, line 10 - line 24 page 44, line 17 - page 45, line 5; claims; examples	1-26
A	US 2003/181447 A1 (BOYD ET. AL.) 25 September 2003 (2003-09-25) page 2, paragraph 12; claims; examples	1-26
A	WO 2004/089909 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 21 October 2004 (2004-10-21) page 1, line 10 - line 24; claims; examples	1-26
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2007

Date of mailing of the international search report

17/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heips, Ian

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHIJIAN LU ET. AL.: "Substituted Bridged Phenyl Piperidines: Orally Active Growth Hormone Secetagtogues." BIUOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, pages 1817-1820, XP002449068 table 1	1-26

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-26 (part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25 and 26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089908	A	21-10-2004	BR PI0409307 A	25-04-2006
			CA 2522323 A1	21-10-2004
			EP 1615894 A2	18-01-2006
			JP 2006522795 T	05-10-2006
			MX PA05011070 A	12-12-2005
			NL 1025932 C2	22-11-2005
			NL 1025932 A1	18-10-2004
US 2003181447	A1	25-09-2003	NONE	
WO 2004089909	A	21-10-2004	BR PI0409369 A	25-04-2006
			CA 2522180 A1	21-10-2004
			EP 1615893 A1	18-01-2006
			JP 2006522797 T	05-10-2006
			MX PA05011060 A	12-12-2005

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/005388

International filing date (day/month/year)
28.02.2007

Priority date (day/month/year)
01.03.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D451/02 A61K31/46 A61P1/10

Applicant
THERAVANCE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Helps, Ian

Telephone No. +49 89 2399-8209



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished:
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43**bis**.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43**bis**.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 25-26 (part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 25-26 (part)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13 *ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	<u>25-26 see below</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are mentioned in this Written Opinion.

WO-A-2004 089908	(A)
US-A1-2003 181447	(B)
WO-A-2004 089909	(C)
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 13, p.1817-20 (2003)	(D)

The novel feature of claim 1, with the exception of the disclaimed compounds, is the group R₂ which represents cycloalkyl or aryl. The dependent claims 2-14, and 17-18, as well as claim 15 drawn to pharmaceutical compositions containing compounds of claim 1, claim 16 drawn to processes for the preparation of compounds of claim 1, claim 21 drawn to compounds of claim 1 for use in therapy, claims 22 and 23 drawn to the use of compounds of claim 1 for the preparation of medicaments, claim 24 drawn to an assay method using compounds of claim 1, and claims 25-26 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1 are novel by consequence.

The novel feature of claim 19 is the meta substituent on the phenyl ring, chosen from OR_a or CONR_bR_c. The dependent claim 20 is novel by consequence.

Claims 1-26 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

The presently claimed compounds are antagonists of the mu-opioid receptor and are useful for the treatment of post operative or opioid induced bowel dysfunction. Document (A), which represents the closest prior art, discloses 8-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octanes which are substituted at the 3-aza group by alkyl or benzoylamino groups (see examples). These compounds are antagonists of the mu, kappa and delta opioid receptors. However, the presently claimed compounds are 8-aza-3-phenyl-bicyclo[3.2.1]octane derivatives, and are substituted on the aza group by an aminoalkyl moiety which is substituted by arylalkyl or cyclalkyl. Thus the presently claimed compounds are not structurally close to the compounds of (A).

Document (D) discloses 3-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octanes which are substituted on the aza group by a dipeptide moiety which may contain an aryl group. However, these compounds are growth hormone releasing agents, and opioid antagonist activity is not mentioned.

Document (B) discloses opioid receptor antagonists based on 8-aza-bicyclo[3.2.1]octanes which are substituted at the 3-position by a diarylmethylene moiety, and document (C) discloses opioid receptor antagonists based on 2-aza-bicyclo[3.3.1]nonanes which are substituted at the 5-position by an aryl group. The compounds of documents (B) and (C) are also not structurally close to the presently claimed compounds.

Inventive step (Article 33(3) PCT) can be recognised for the presently claimed novel subject matter because the problem of making available further mu opioid receptor antagonists for the treatment of opioid induced or post operative bowel dysfunction has been solved in a non obvious manner.

For the assessment of the present claims 25 and 26 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VII. CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

In order to meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, document (A) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

VIII. CERTAIN OBSERVATIONS ON THE INTERNATIONAL APPLICATION.

The applicant is requested to indicate from which source the disclaimed compounds are known. If these compounds also have pharmaceutical activity as opioid receptor antagonists, they may be relevant prior art for the evaluation of inventive step in the further

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/005388

examination procedure.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)

In re Patent Application of

THERAVANCE, INC.

International Application No.: PCT/US2007/005388

International Filing Date: 28 February 2007 (28.02.2007)

For: 8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE COMPOUNDS AS MU OPIOID RECEPTOR
ANTAGONISTS

REQUEST TO CHANGE ADDRESS FOR APPLICANT/INVENTOR
UNDER PCT RULE 92^{bis}

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Sir:

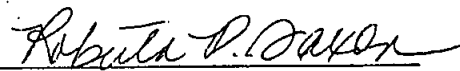
Applicants hereby request the recording of a change to the address for
Applicant/Inventor Priscilla VANDYKE in the above-identified International Application
under PCT Rule 92^{bis}.

Please change the address to: 550 Fell Street #5
San Francisco, California 94102
United States of America

Should the International Bureau have any questions, a telephone call or facsimile to
the undersigned agent for the Applicants would be most appreciated.

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC.

Date: August 7, 2008


By: Roberta P. Saxon, Ph.D.
Registration No. 43,087

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-4010
Fax: (650) 808-6078

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-091896- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:04:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 219



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha SEP - 08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

92

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 91896
	Solicitud internacional	PCT/US2007/005388
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12806

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

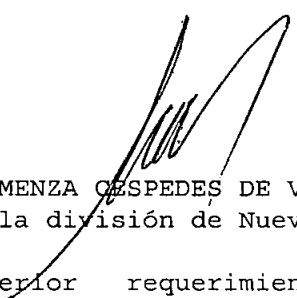
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

772

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 91896



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 OCT. 2008
adpall