



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 277 745**

② Número de solicitud: 200501431

⑤ Int. Cl.:
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **14.06.2005**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2007**

Fecha de la concesión: **06.05.2008**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.06.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

⑦ Titular/es: **Laboratorios Almirall S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

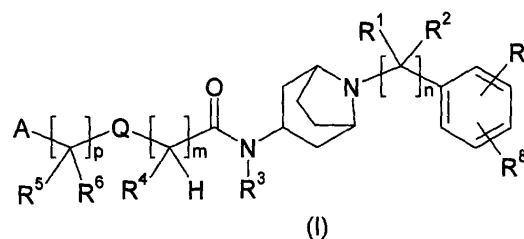
⑦ Inventor/es: **Terricabras Belart, Emma;**
Fernández Forner, María Dolors y
Lozoya Toribio, Estrella

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

⑤ Título: **Derivados *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo como antagonistas de CCR1.**

⑤ Resumen:

Derivados *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo como antagonistas de CCR1. La presente invención se refiere a nuevos derivados de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de fórmula (I) en forma de la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma zwitteriónica de los mismos, en la que los valores de los diferentes radicales y subíndices, se definen en la memoria. Estos compuestos son antagonistas de la interacción entre el receptor de quimioquina CCR1 y sus ligandos, incluyendo MIP-1 α (CCL3) y pueden utilizarse en procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades patológicas propensas a una mejora mediante el antagonismo del receptor CCR1. Las enfermedades o afecciones patológicas preferidas que pueden tratarse con los antagonistas del receptor CCR1 de la invención son artritis reumatoide, asma alérgica, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, rechazo a transplante, sepsis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.



ES 2 277 745 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

ES 2 277 745 B1

DESCRIPCIÓN

Derivados *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo como antagonistas de CCR1.

5 La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de la interacción entre el receptor de quimioquina CCR1 y sus ligandos, incluyendo MIP-1 α (CCL3).

10 Las quimioquinas son una gran familia de pequeñas proteínas (8-10KDa) sintetizadas por los leucocitos y células de tejido residentes que controlan el tráfico de leucocitos. Se dividen estructuralmente en cuatro clases: C, CC, CXC y CX3C, dependiendo de la posición relativa de sus residuos cisteína amino terminal. En la última década, se estableció claramente que las quimioquinas juegan un papel significativo en diversos procedimientos tales como desarrollo embrionario, defensa del huésped, vigilancia inmune, inflamación, angiogénesis, autoinmunidad y cáncer (Kunkel SL, Godessart N. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. Autoimm Rev 2002; 1 (6): 313-320).

15 Las quimioquinas ejercen su función biológica uniéndose a receptores expresados en la membrana celular. Los receptores de quimioquina se agrupan por sí mismos en las clases CR, CCR, CXCR o CX3CR, de acuerdo con las quimioquinas con las que se unen. Pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR), que cruzan la membrana 7 veces y se acoplan a las proteínas G heterotriméricas. Tras la interacción receptor-ligando, las subunidades α y $\beta\gamma$ se disocian y activan diferentes rutas de señalización intracelular, conduciendo a la movilización y activación celular.

20 El gen que codifica CCR1 humano se ha mapeado en el cromosoma 3p21, en un grupo con otros genes del receptor de quimioquina tales como CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CCR9, XCR1 y CX3CR1. El receptor se expresa en leucocitos: monocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células T, células NK y células dendríticas, aunque no en células B, así como en células estromales (células endoteliales, condrocitos y osteoclastos).

25 La expresión del receptor depende del estado de diferenciación o activación celular. De esta manera, entre las células T, las células CD45RO+ expresan un mayor número de células CCR1 que células CD45RO-. La diferenciación de monocitos en macrófagos se realiza mediante una regulación positiva de CCR1 y una regulación negativa de CCR2. IL-10 regula positivamente CCR1 en monocitos mientras que la estimulación de TLR2 y TLR4 la regula negativamente. En las células dendríticas, las células inmaduras expresan altos niveles de CCR1. Después de la maduración, CCR1 se reemplaza por CCR7. IFN γ y GM-CSF regulan positivamente la expresión de CCR1 sobre neutrófilos. IL-2, IL-4, IL-10 e IL-12 aumentan y la estimulación de TCR regula negativamente la expresión de CCR1 en las células T.

30 Se ha informado de que múltiples quimioquinas unen CCR1 con gran afinidad: CCL3, CCL3L1, CCL5, CCL6, CCL7, CCL9, CCL10, CCL14, CCL16, CCL23. La quimioquina CCL3/MIP-1 α es con mucho el ligando más conocido de CCR1 y probablemente el más relevante *in vivo*. Los estudios de unión han determinado que tanto el dominio extracelular NH₂-terminal como el tercer bucle extracelular del receptor contienen sitios de unión para CCL3.

35 Se ha informado de que CCL3 juega un papel en diversas enfermedades que incluyen artritis reumatoide*, miositis, dermatitis atópica, leishmaniasis cutánea, asma alérgica*, fibrosis pulmonar*, sarcoidosis, bronquitis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, esclerosis sistémica, infección por virus respiratorio*, *Helicobacter Pylori*, colitis ulcerosa, hepatitis/cirrosis alcohólica, rechazo a transplante de hígado, glomerulonefritis*, rechazo a transplante renal*, amiloidosis asociada con diálisis, sepsis*, aterosclerosis*, lupus eritematoso sistémico, síndrome coronario agudo, hipereosinofilia, infección por VIH, malaria, anemia aplásica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, esclerosis múltiple*, enfermedad de Alzheimer*, esquizofrenia, enfermedad maníaco-depresiva, meningitis bacteriana, enfermedad de Behcet, rechazo a transplante de corazón*. Como CCL3 puede unirse tanto a CCR1 como a CCR5, aquellas enfermedades en las que también se ha demostrado un papel para CCR1 se indican con un asterisco. (Véase Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. Cytokine & Growth factor Reviews 2002; 13: 455-481).

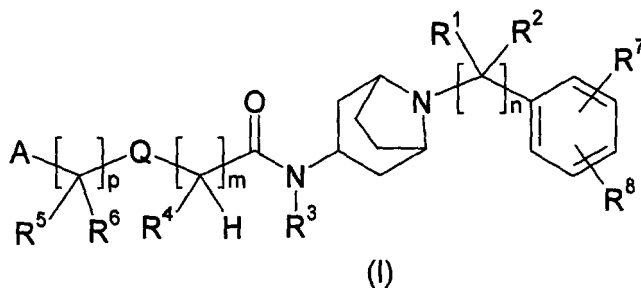
40 El uso de antagonistas de moléculas pequeñas de receptores de quimioquina ha demostrado ser un enfoque válido para el tratamiento de afecciones inflamatorias en modelos animales.

45 Actualmente se ha descubierto que ciertos derivados de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo son nuevos antagonistas potentes de CCR1 y que por lo tanto pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades propensas a una mejora por el antagonismo del receptor CCR1.

50 Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades patológicas propensas a mejorarse mediante el antagonismo de un receptor de quimioquina, en particular mediante el antagonismo del receptor CCR1; procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades patológicas propensas a una mejora mediante el antagonismo del receptor CCR1 que comprende la administración de los compuestos de la invención a un sujeto en necesidad de tratamiento. Las enfermedades o afecciones patológicas preferidas que pueden tratarse con los antagonistas del receptor CCR1 de la invención son artritis reumatoide, asma alérgica, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, rechazo a transplante renal, sepsis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

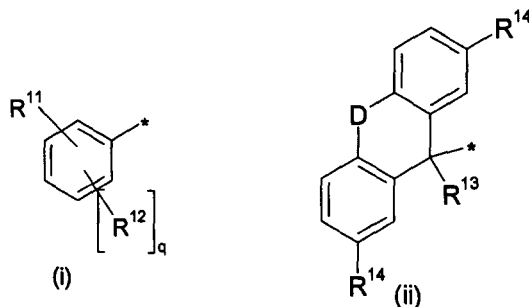
ES 2 277 745 B1

De esta manera, la presente invención se refiere a nuevos derivados de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de fórmula (I)



en forma de la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma zwitteriónica de los mismos, donde

- n es un número entero de 1 a 4
- m es un número entero de 1 a 3
- p es un número entero de 0 a 2
- cada uno de R¹, R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado
- Q representa un enlace directo o un grupo seleccionado entre -CONR⁹-, -OCONR⁹-, -NR⁹CONR¹⁰-, -NR⁹-, -NR⁹COO-, -O-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹CO-
- cada uno de R⁹ y R¹⁰ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -COOH, fenilo o -SCH₃ con la condición de que cuando m sea 2 ó 3, sólo un R⁴ sea como se ha definido anteriormente y que el resto de R⁴ sean átomos de hidrógeno
- cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo, o
- R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈
- R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄
- A representa un grupo de fórmula (i) o (ii)



- D representa un enlace directo o un grupo seleccionado entre -O- y -CH₂CH₂-
- R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo seleccionado entre (a) alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con un hidróxi, ciano, fenilo o un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (b) hidróxi, fenoxi o alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, (c) nitro, (d) hidroxicarbonilo o alcóxicarbonilo C₁₋₄ lineal o ramificado, (e) un grupo -NRcRd en el que Rc representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y Rd representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo

ES 2 277 745 B1

que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $-CF_3$, y átomos de halógeno, (f) un grupo $-NHCOR_e$ en el que R_e representa un grupo seleccionado entre $-NH_2$, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor o $-NH_2$, alqueno C_{2-4} lineal o ramificado y grupos 3-piperidinilo, (g) un grupo $-CONR_cR_f$ en el que R_c es como se ha definido anteriormente en este documento y R_f se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y grupos 4-piperidinilo o R_c y R_f forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre $-NH_2$, $-CONH_2$, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2NHCOCF_3$, (h) un grupo $-NHSO_2R_g$ en el que R_g se selecciona entre el grupo compuesto por grupos alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y alquil C_{1-4} -fenilo y (i) un grupo guanidino;

- cada R^{12} representa independientemente un ciano, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, un átomo de halógeno o un grupo $-CF_3$
- o R^{11} y uno de R^{12} forman un grupo metanodiol
- q es un número entero de 0 a 2
- R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-4} lineal o ramificado
- cada R^{14} representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno.

Otros aspectos de la presente invención son: a) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, b) el uso de dichos compuestos en la fabricación de un procedimiento para el tratamiento de enfermedades propensas a mejorar mediante el antagonismo del receptor CCR1, c) procedimientos para el tratamiento de enfermedades propensas a mejorar mediante el antagonismo del receptor CCR1, comprendiendo los procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto en necesidad de tratamiento.

Como se usa en este documento, el término alquilo C_{1-4} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Como se usa en este documento, el término grupo cicloalquilo C_{3-8} abarca radicales alicíclicos, monocíclicos, saturados que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en este documento, el alcoxi C_{1-4} abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *t*-butoxi.

Como se usa en este documento, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Como se usa en este documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos amónicos cuaternarios en los que un equivalente de un anión (X^-) se asocia con la carga positiva del átomo N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. X^- es preferiblemente un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Como se usa en este documento, un *N*-óxido se forma a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente de oxidación conveniente.

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), Q representa un grupo seleccionado entre $-CONR^9-$, $-O-$ y $-NR^9CO-$. Se prefieren particularmente los compuestos en los que Q se selecciona entre $-CONR^9-$ y $-O-$.

ES 2 277 745 B1

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), n es 1.

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Se prefieren particularmente los compuestos en los que R³ es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), cada R¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno y R² se selecciona entre átomos de hidrógeno y grupos metilo. Se prefieren particularmente los compuestos en los que tanto R¹ como R² son átomos de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R⁹ es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), cada R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Se prefieren particularmente los compuestos en los que R⁴ es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), A representa un grupo de fórmula (i) y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo seleccionado entre (a) metilo que está sustituido con un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (b) hidroxilo o fenoxi, (c) nitro, (d) metoxicarbonilo, (e) un grupo -NHRd en el que Rd representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, y átomos de halógeno, (f) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, -CF₃ y alquilo C₁₋₄ lineal que está no sustituido o sustituido con un grupo -NH₂, (g) un grupo -CONHRf en el que Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, metilo y grupos 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -NH₂, -CONH₂ y -CH₂NH₂, (h) un grupo -NHSO₂Rg en el que Rg se selecciona entre el grupo compuesto por grupos metilo y metilfenilo e (i) un grupo guanidino. Se prefiere particularmente que R¹¹ represente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo seleccionado entre (a) metilo que está sustituido con un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (c) nitro, (f) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, -CF₃ y alquilo C₁₋₄ lineal que está no sustituido o sustituido con un grupo -NH₂, (g) un grupo -CONHRf en el que Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos metilo y 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -NH₂, -CONH₂- y -CH₂NH₂, (h) un grupo -NHSO₂Rg en el que Rg se selecciona entre el grupo compuesto por grupos metilo y metilfenilo e (i) un grupo guanidino.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), Q representa un átomo de oxígeno, A representa un grupo de fórmula (i), q es 1 ó 2 y R¹¹ representa un grupo seleccionado entre (a) metilo que está sustituido con un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (b) un grupo -NRcRd en el que Rc representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y Rd representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, y átomos de halógeno, (c) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor o -NH₂, alqueno C₁₋₄ lineal o ramificado y grupos 3-piperidinilo, (d) un grupo -CONRcRf en el que Rc es como se ha definido anteriormente en este documento y Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y grupos 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -NH₂, -CONH₂-, -CH₂NH₂ y -CH₂NHCOCF₃, (e) un grupo -NHSO₂Rg en el que Rg se selecciona entre el grupo compuesto por grupos alquilo C₁₋₄ y alquilfenilo C₁₋₄ y (f) un grupo guanidino.

De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), A representa un grupo de fórmula (i) y cada R¹² representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo -CF₃.

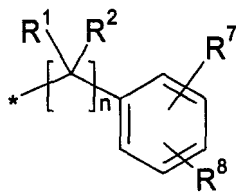
De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), A representa un grupo de fórmula (i) y q es un número entero de 0 a 1.

De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), A representa un grupo de fórmula (ii) y R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

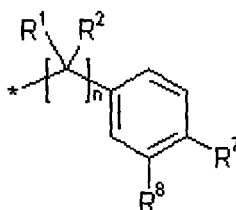
De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), A representa un grupo de fórmula (ii) y R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

ES 2 277 745 B1

De acuerdo con otra realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), el grupo



representa un grupo



25 donde R^7 representa un átomo de flúor o cloro y R^8 representa un átomo de hidrógeno o cloro. Se prefieren particularmente los compuestos en los que R^7 representa un átomo de cloro y R^8 representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización de la invención la aminotropina tiene una configuración endo.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 30 5-cloro-2-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropoxi)-*N*-metilbenzamida
 3-((4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propanamida
 35 5-cloro-2-(4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutoxi)-*N*-metilbenzamida
N'-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*3-(3-clorofenil)malonamida
 40 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-metilbenzamida
 2-(4-bromo-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 45 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N*-metilacetamida
 2-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 50 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N,N*-dimetilacetamida
N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-ureidofenoxi)acetamida
 55 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida
 2-(2-acetamido-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 60 *N*-((1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
 2-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
 65 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenilamino)acetamida

ES 2 277 745 B1

- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenilamino)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(hidroximetil)fenoxi)acetamida
- 5 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-(metilamino)fenoxi)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida
- 10 *N*-(2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-5-metilfenil)acrilamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-nitrofenoxi)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-cianofenoxi)acetamida
- 15 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)acetamida
- 20 4-acetamido-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-cianofenoxi)acetamida
- 25 2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida
- 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-aza-bicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-nitrofenoxi)acetamida
- 30 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida
- 35 2-(2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-carboxamida
- 40 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N,N*-dimetilbenzamida
- ácido 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico
- 45 2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- 2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 50 2-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)acetamida
- 3-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)propanamida
- 55 *N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)piperidin-3-carboxamida
- 60 *N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida
- 2-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 65 2-(4-cloro-2-guanidinofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

ES 2 277 745 B1

- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida
- 5 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida
- 10 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxamida
- 15 2,7-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida
- 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-ureidobenzamida
- 20 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-fenoxibenzamida
- 25 *N*-(2-(((3-endo)-8-((4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino)-2-oxoetil)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-5-carboxamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxamida
- 30 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2,2-difenilacetamida
- 2-amino-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 35 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamido)acetamida
- 40 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)acetamida
- N*-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 45 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 3-bromo-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 50 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxibenzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida
- 55 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxi-4-(metilamino)benzamida
- 3,4-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 60 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metilbenzamida
- 2,5-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 65 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metoxibenzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(hidroxi(fenil)metil)benzamida

ES 2 277 745 B1

- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(cianometil)benzamida
- 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzamida
- 5 3-cloro-*N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida
- 3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 10 *N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco
- 15 *N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 3-cloro-*N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 20 3-cloro-*N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metilbenzamida
- N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 25 *N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 30 *N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 35 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida
- 40 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 45 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-oxo-2-((3-endo)-8-(3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)etil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 50 *N*-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 55 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-metoxibencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxibenzamida
- 60 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida
- 2-(3,5-*bis*(trifluorometil)fenilsulfonamido)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 65 3-cloro-*N*-((*S*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]ocian-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 3-cloro-*N*-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida

ES 2 277 745 B1

- ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco
- 3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- De particular interés son:
- 5-cloro-2-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropoxi)-*N*-metilbenzamida
- 3-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propanamida
- 5-cloro-2-(4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutoxi)-*N*-metilbenzamida
- N*¹-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*3-(3-clorofenil)malonamida
- 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-metilbenzamida
- 2-(4-bromo-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N*-metilacetamida
- 2-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N,N*-dimetilacetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-ureidofenoxi)acetamida
- 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida
- 2-(2-acetamido-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- N*-((1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
- 2-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenilamino)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenilamino)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-(metilamino)fenoxi)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida

ES 2 277 745 B1

2-(2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5 1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-carboxamida

5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N,N*-dimetilbenzamida

10 ácido 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico

2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

15 2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

2-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)acetamida

20 3-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)propanamida

N-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)piperidin-3-carboxamida

25 *N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

2-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

30 2-(4-cloro-2-guanidinofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

35 3-cloro-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

40 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxamida

45 2,7-dicloro-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida

5-cloro-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-ureidobenzamida

50 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-fenoxibenzamida

55 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino)-2-oxoetil)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carboxamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxamida

60 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2,2-difenilacetamida

2-amino-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

65 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamido)acetamida

ES 2 277 745 B1

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)acetamida

3-bromo-*N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

5 5-cloro-*N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxibenzamida

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida

10 5-cloro-*N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxi-4-(metilamino)benzamida

3,4-dicloro-*N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

15 3-cloro-*N*-3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida

3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida

20 3-cloro-*N*-2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

3-cloro-*N*-2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

25 *N*-2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxibenzamida

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(fenilamino)benzamida

30 3-cloro-*N*-((*S*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida

35 *N*-2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

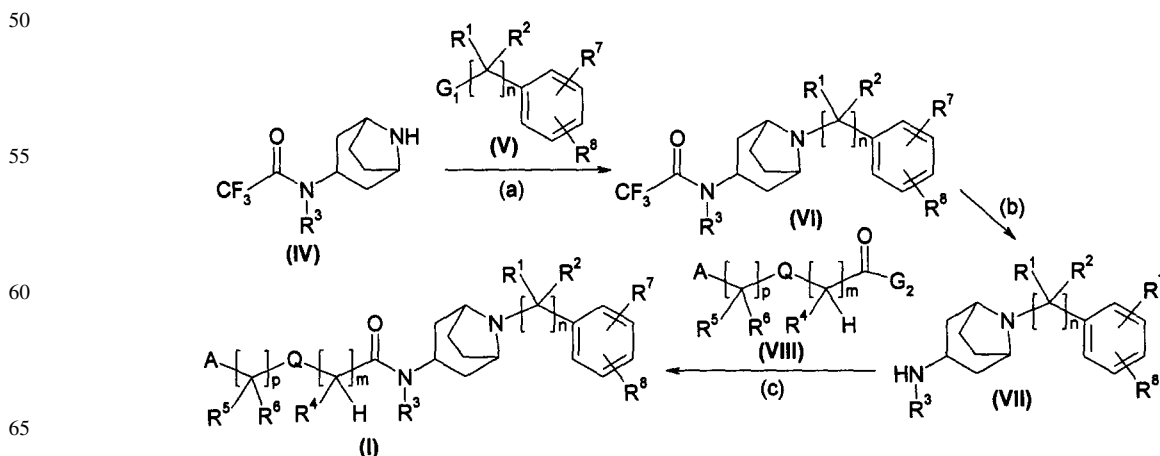
N-2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

40 *N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante uno de los procedimientos descritos a continuación.

45 Procedimiento 1

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un enlace directo o un grupo seleccionado entre -O- y -NR⁹CO-.



ES 2 277 745 B1

Etapa a

Se hace reaccionar *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilacetamida (IV) con un compuesto de fórmula (V) en la que G_1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en un disolvente aprótico polar tal como acetona durante de 2 a 24 horas a temperatura de reflujo en presencia de una base tal como trietilamina, produciendo el compuesto (VI).

Etapa b

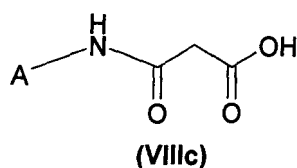
El compuesto (VI) se hidroliza a temperatura ambiente durante de 2 a 12 horas con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua tal como metanol, produciendo el compuesto (VII).

Etapa c

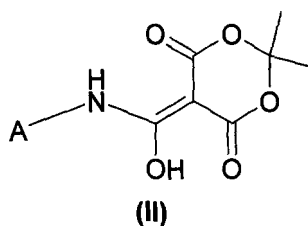
El compuesto (VII) se hace reaccionar con el compuesto (VIII) en el que G_2 representa un grupo -OH o un átomo de halógeno usando condiciones de acoplamiento convencionales. Por ejemplo, cuando G_2 es OH, la reacción puede realizarse usando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de tiempo de 5 a 48 horas. Como alternativa, la reacción también puede realizarse en tolueno a temperatura de reflujo.

Como alternativa, cuando G_2 es un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, la reacción puede tener lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano o THF a temperatura ambiente durante un período de 0,5 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

Como otra alternativa más, cuando p es O, Q es NHCO, m es 1 y R^4 es hidrógeno, los compuestos de fórmula (VIIIc)



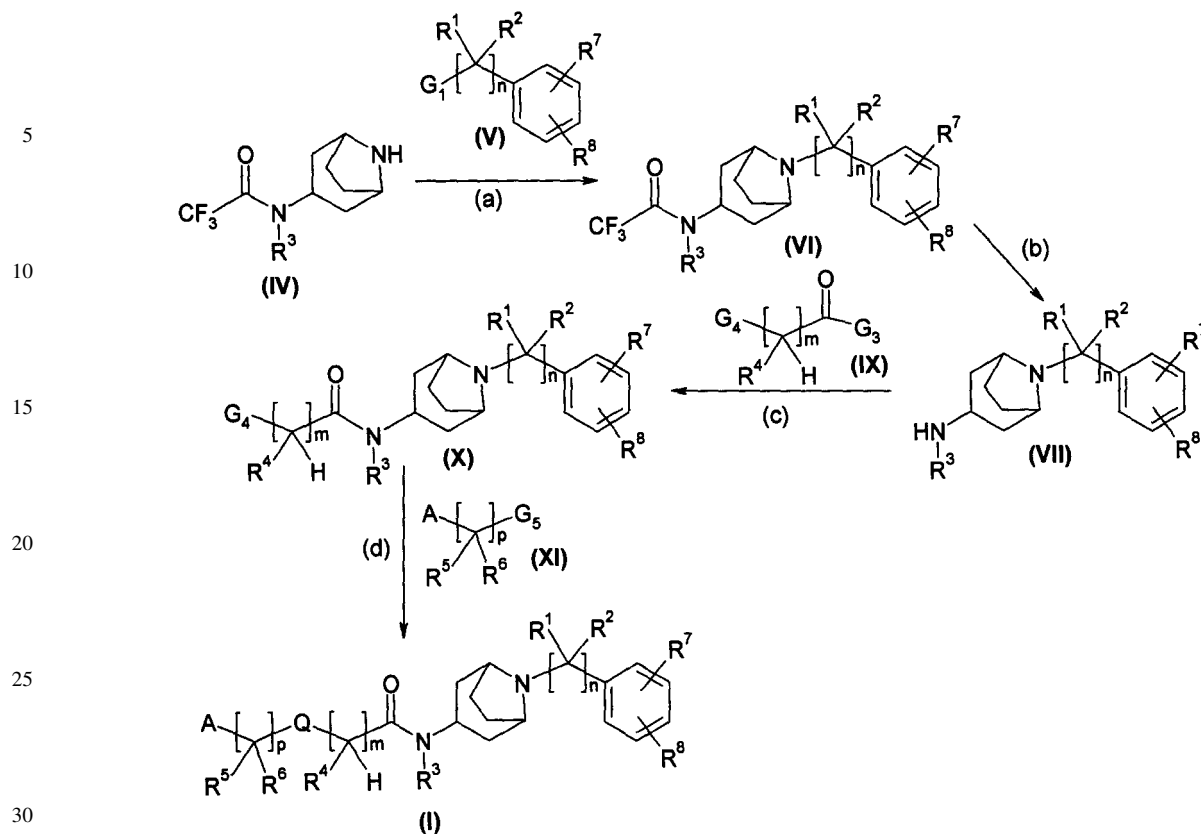
se reemplazan por sus precursores de fórmula (II)



que pueden obtenerse como se describe en el procedimiento 13 y la reacción se tiene lugar en un disolvente aprótico tal como tolueno a temperatura de reflujo durante un período de 12 a 48 horas.

Procedimiento 2

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo seleccionado entre -O- y -NR¹⁰-.



Etapa a

Se hace reaccionar *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilacetamida (IV) con un compuesto de fórmula (V) en la que G_1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en un disolvente aprótico polar tal como acetona durante un período de 2 a 24 horas a la temperatura de reflujo en presencia de una base tal como trietilamina, produciendo el compuesto (VI).

Etapa b

El compuesto (VI) se hidroliza a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua tal como metanol, produciendo el compuesto (VII).

Etapa c

El compuesto (X) puede obtenerse por reacción del compuesto (VII) con el compuesto de fórmula (IX) en la que tanto G_3 como G_4 representan átomos de cloro, en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 18 a 30 h en presencia de una base, tal como trietilamina.

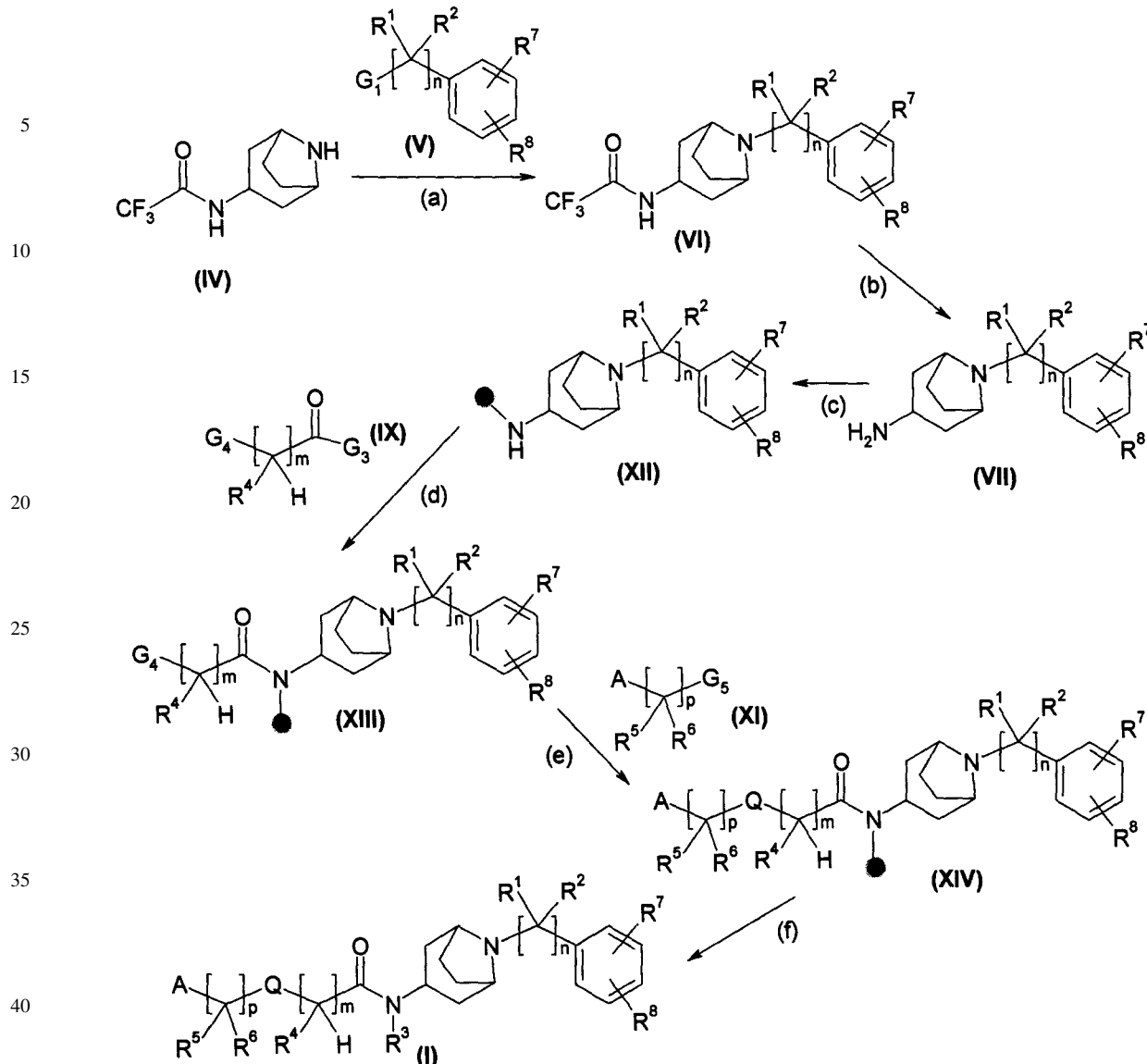
Etapa d

Cuando Q es $-NR^{10}$, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto de fórmula (XI) en la que G^5 representa un grupo $-NHR^9$, usando una base, tal como carbonato potásico en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a una temperatura de 50 a 70°C durante un período de tiempo de 36 a 48 horas.

Cuando Q es $-O-$, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto de fórmula (XI) en la que G^5 representa un grupo $-OH$ usando una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a 50-60°C durante un período de tiempo entre 3 h y 72 h.

Procedimiento 3

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo $-O-$ y R^3 es un átomo de hidrógeno.



Etapa a

Se hace reaccionar *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilacetamida (IV) con un compuesto de fórmula (V) en la que G_1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en un disolvente aprótico polar tal como acetona durante un período de 2 a 24 horas a la temperatura de reflujo en presencia de una base tal como trietilamina, produciendo el compuesto (VI).

Etapa b

El compuesto (VI) se hidroliza a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua tal como metanol, produciendo el compuesto (VII).

Etapa c

El compuesto (XII) puede obtenerse haciendo reaccionar una resina funcionalizada (\bullet) con benzaldehído (resina IRORI BAL) hinchada previamente en dimetilformamida y una suspensión del compuesto (VII) y cianoborohidruro sódico en dimetilformamida/ácido acético (99:1). Puede añadirse un exceso de perfluorodecalina. La mezcla de reacción se agita a $50^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$ durante 12-24 h y la resina (XII) se filtra, se lava con dimetilformamida (3X), AcOH/dimetilformamida (1%) (2X), dimetilformamida (1X), *N,N*-diisopropiletilamina/dimetilformamida (5%) (2X), dimetilformamida (2X), diclorometano (1X), metanol (1X), éter dietílico (2X) y se seca a vacío a 35°C . (X representa el número de veces).

Etapa d

El compuesto (XIII) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (XII) con un compuesto de fórmula (IX) en la que G₃ representa un grupo -OH y G₄ representa un átomo de bromo, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante de 1 a 8 horas usando N,N'-diisopropilcarbodiimida.

Etapa e

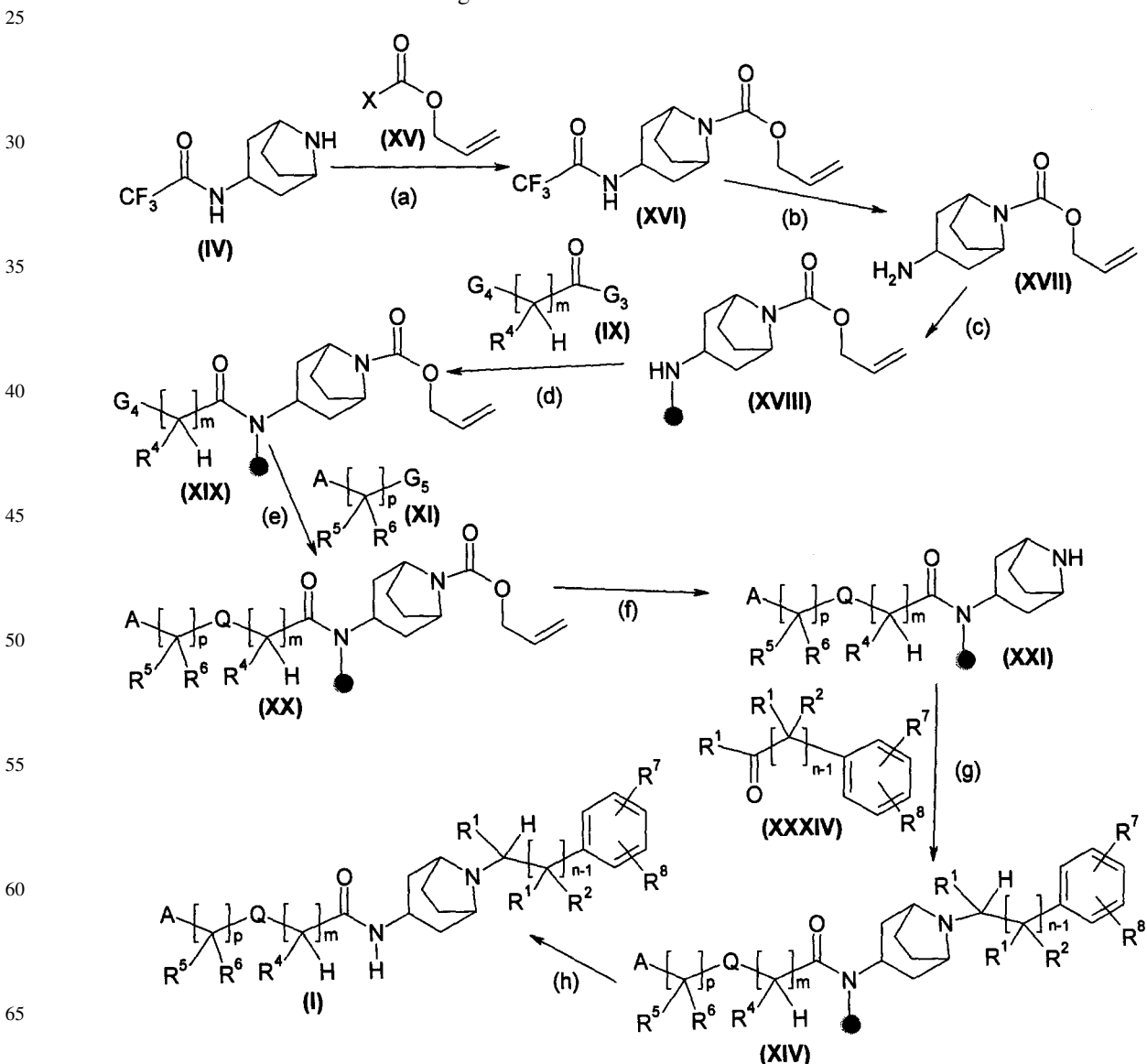
Posteriormente, el compuesto (XIV) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con el compuesto de fórmula (XI) en la que G₅ representa un grupo -OH, en 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metilpirrolidin-2-ona a temperatura ambiente durante un período de 60 a 80 horas en presencia de una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Etapa f

El compuesto (XIV) se escinde de la resina usando condiciones convencionales tales como adición a una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (50:50:1) o ácido trifluoroacético/H₂O (95:5) y reacción durante un período de 1 a 3 horas a temperatura ambiente, produciendo el compuesto final (I).

20 Procedimiento 4

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo -O-, R³ representa un átomo de hidrógeno y el sustituyente R² sobre el átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno es un átomo de hidrógeno.



ES 2 277 745 B1

Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con cloroformiato de alilo (XV) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante un período de 10 a 18 horas produce el compuesto (XVI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (XVI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (XVII).

Etapa c

El compuesto (XVIII) puede obtenerse haciendo reaccionar una resina funcionalizada con benzaldehído (resina IRORI BAL) hinchada previamente en dimetilformamidometanol (8:2) y una solución del compuesto (XVII) y ácido acético en dimetilformamidometanol (8:2). La mezcla se agita durante un período de 1 a 4 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución de cianoborohidruro sódico en dimetilformamidometanol (8:2) y la mezcla se agita de nuevo a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas. La resina (XVIII) se filtró, se lavó con metano (3X), dimetilformamida (3X), diclorometano (3X) y se secó a vacío a temperatura ambiente.

Etapa d

La reacción del compuesto (XVIII) con el compuesto (IX) en el que G³ representa un grupo -OH y G⁴ representa un átomo de bromo con *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante un período de 1 a 8 horas produce el compuesto (XIX).

Etapa e

El compuesto (XX) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (XIX) con el compuesto (XI) en el que G⁵ representa un grupo -OH en presencia de una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metilpirrolidin-2-ona a temperatura ambiente durante un período de 2 a 6 días.

Etapa f

El grupo protector aloc (aliloxicarbonilo) del compuesto (XX) puede escindir-se usando dimetilaminoborano y *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 40 a 60 min, produciendo el compuesto (XXI).

Etapa g

La reacción del compuesto (XXI) con el correspondiente derivado cetofenílico sustituido (XXXIV) usando cantidades catalíticas de un ácido, tal como ácido acético y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas produce el compuesto (XIV).

Etapa h

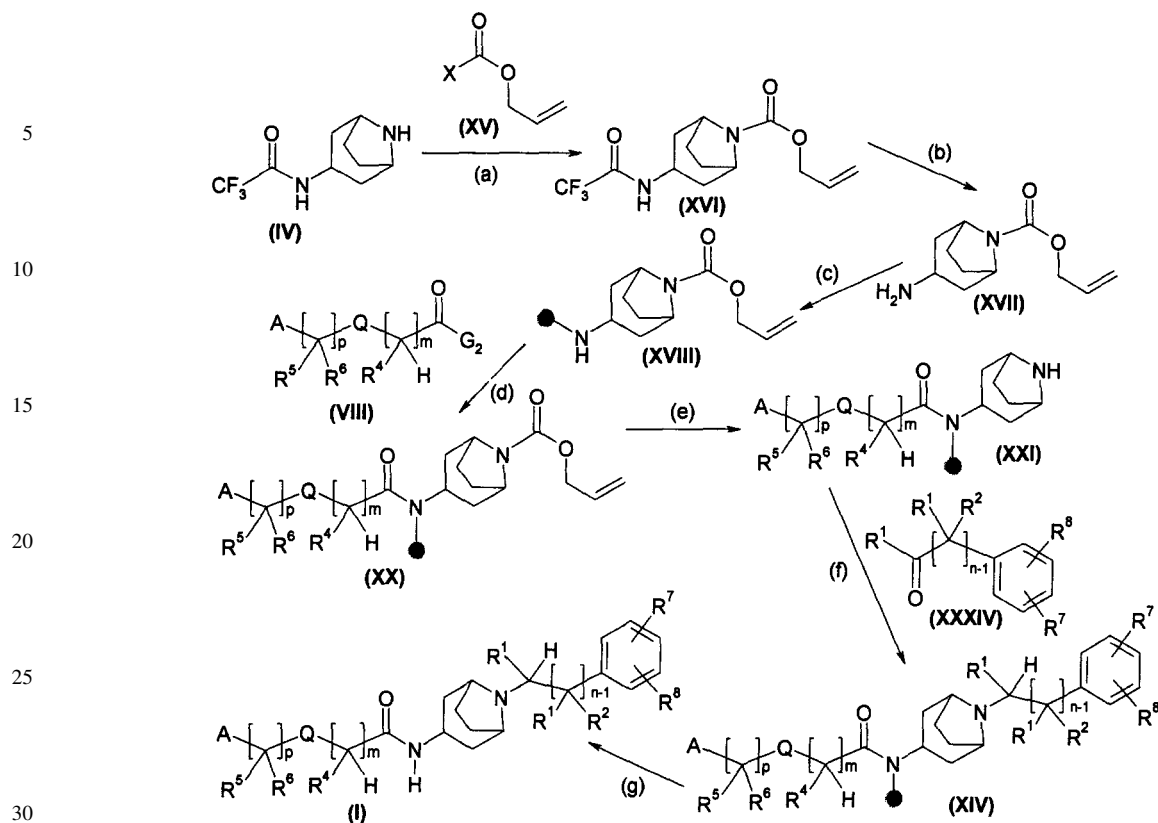
El compuesto (XIV) se escinde de la resina usando condiciones convencionales tales como adición a una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (50:50:1) o ácido trifluoroacético/H₂O (95:5) y reacción durante un período de 1 a 3 horas a temperatura ambiente, produciendo el compuesto final (I).

Procedimiento 5

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un enlace directo, R³ representa un átomo de hidrógeno y el sustituyente R² sobre el átomo de carbono unido directamente al anillo benceno es un átomo de hidrógeno

60

65



Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con cloroformiato de alilo (XV) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante un período de 10 a 18 horas produce el compuesto (XVI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (XVI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol, a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (XVII).

Etapa c

El compuesto (XVIII) puede obtenerse haciendo reaccionar una resina funcionalizada con benzaldehído (resina IRORI BAL) hinchada previamente en dimetilformamida/metanol (8:2) y una solución del compuesto (XVII) y ácido acético en dimetilformamida/metanol (8:2). La mezcla se agita durante un período de 1 a 4 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución de cianoborohidruro sódico en dimetilformamida/metanol (8:2) y la mezcla se agita de nuevo a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas. La resina (XVIII) se filtra, se lava con metanol (3X), dimetilformamida (3X), diclorometano (3X) y se seca a vacío a temperatura ambiente.

Etapa d

La reacción del compuesto (XVIII) con el compuesto (VIII) en el que G^2 representa un grupo $-OH$ en presencia de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida a 30-60°C durante un período de 12 a 24 horas produce el compuesto (XX).

Etapa e

El grupo protector aloc (aliloxicarbonilo) del compuesto (XX) puede escindirse usando dimetilamino-borano y *tetra*quis-trifenilfosfina paladio en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 40 a 60 minutos, obteniendo el compuesto (XXI).

Etapa f

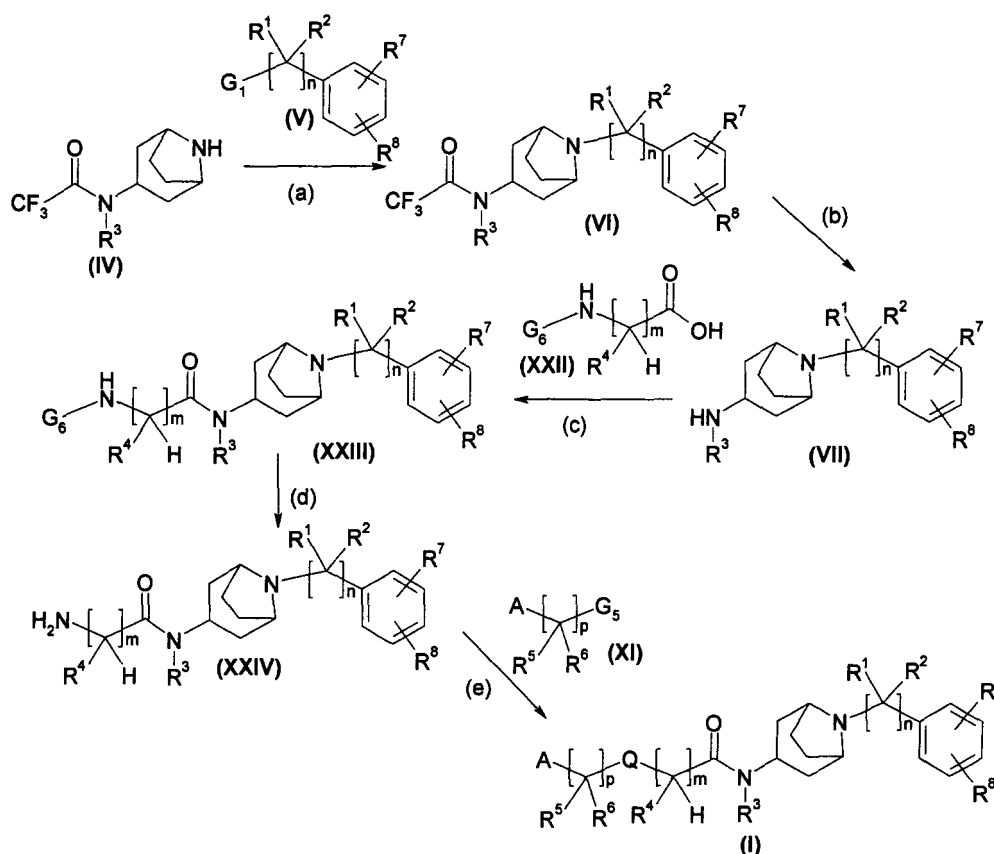
La reacción del compuesto (XXI) con el correspondiente derivado de cetofenílico sustituido (XXXIV) usando cantidades catalíticas de un ácido, tal como ácido acético y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas produce el compuesto (XIV).

Etapa g

El compuesto (XIV) se escindió de la resina usando condiciones convencionales tales como adición a una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (50:50:1) o ácido trifluoroacético/H₂O (95:5) y reacción durante un período de 1 a 3 horas a temperatura ambiente, produciendo el compuesto final (I).

Procedimiento 6

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo seleccionado entre -CONR⁹-, -OCOR⁹-, -NR⁹CONR¹⁰- y -SO₂NR⁹-.



Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con el compuesto (V) en el que G¹ representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro y una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar, tal como acetona a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas produce el compuesto (VI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (VI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol, a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (VII).

ES 2 277 745 B1

Etapa c

5 El compuesto (VII) puede convertirse en el compuesto (XXIII) por reacción con el compuesto (XXII) en el que G⁶ representa cualquier grupo protector de amina convencional tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC) usando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante un período de 36 a 60 horas.

Etapa d

10 El grupo *N*-protector del compuesto (XXIII) puede escindirse, produciendo el compuesto (XXIV) mediante condiciones convencionales. En caso de que el grupo protector sea un *tert*-butoxicarbonilo (BOC), se usa el tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante un período de 30 a 60 min para obtener el compuesto (XXIV).

15 Etapa e

El compuesto (XXIV) puede hacerse reaccionar con el compuesto (XI), obteniendo el compuesto (I).

20 Cuando Q es un grupo -CONR⁹-, G⁵ representa un grupo -COOH y la reacción tiene lugar en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano o en presencia de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente durante un período de tiempo entre 2 h y 48 h.

25 Como alternativa, el grupo G⁵ representa un grupo -COX en el que X es un átomo de halógeno, tal como cloro, y la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 0,5 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

30 Cuando Q es un grupo -OCONR⁹-, G⁵ representa un grupo -OCOX en el que X es un átomo de halógeno, tal como cloro, y la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

35 Cuando Q es un grupo -NHCONR¹⁰-, G⁵ representa un grupo -N=C=O y la reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano, éter dietílico o THF a temperatura ambiente durante un período de 1 a 24 horas.

40 Cuando Q es un grupo -NR⁹CONR¹⁰-, G⁵ representa -NR⁹COCl y la reacción puede tener lugar en presencia de una base en un disolvente aprótico polar. Son ejemplos de condiciones particulares el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base en diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas y el uso de trietilamina en THF a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas.

45 Cuando Q es un grupo -SO₂NR⁹-, G⁵ representa un grupo -SO₂Cl y la reacción se realiza en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

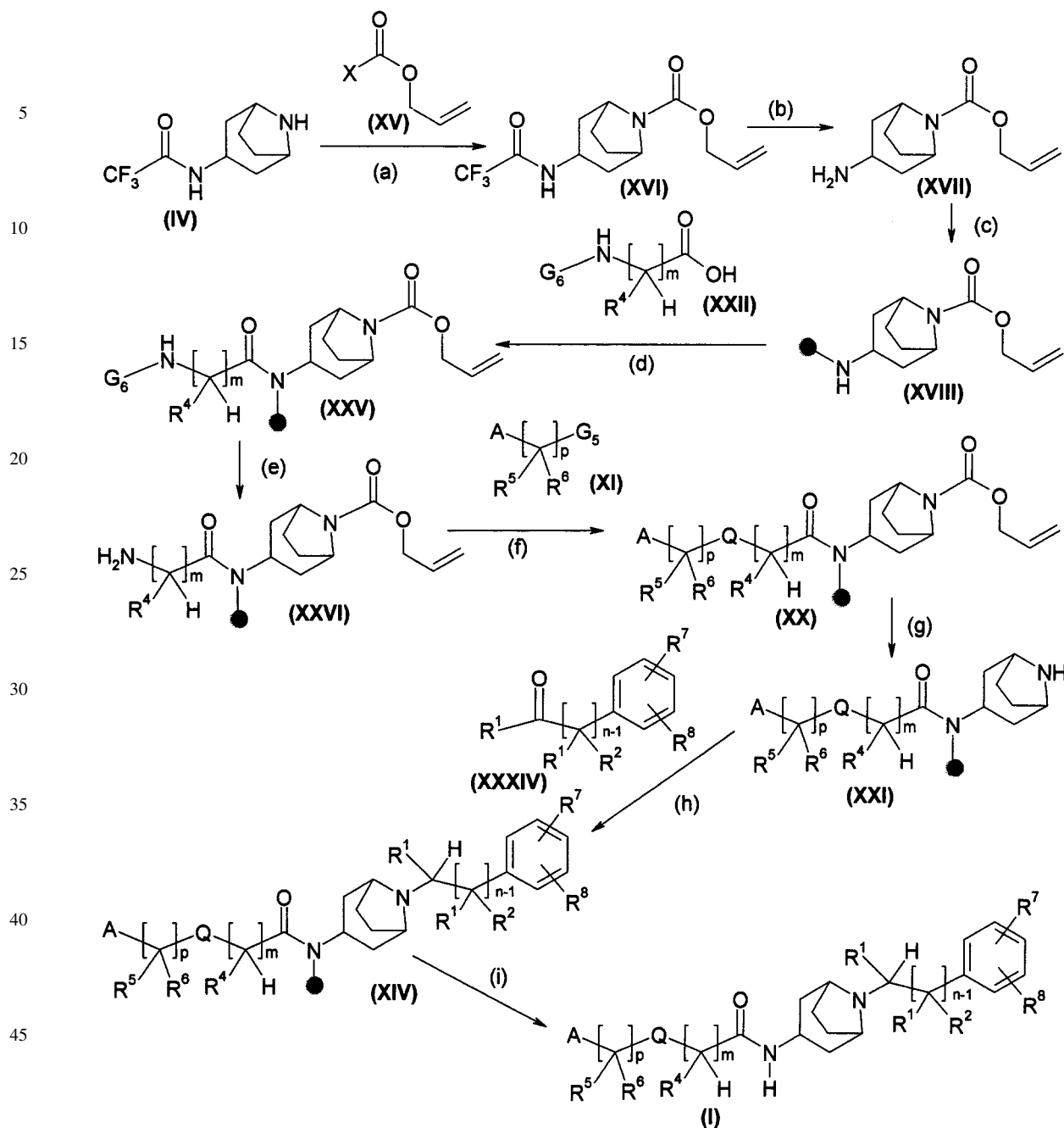
Procedimiento 7

50 Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo seleccionado entre -CONR⁹-, -OCONR⁹-, -NR⁹CONR¹⁰- y -SO₂NR⁹-, R³ representa un átomo de hidrógeno y el sustituyente R² sobre el átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno es un átomo de hidrógeno.

55

60

65



Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con cloroformiato de alilo (XV) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante un período de 10 a 18 horas produce el compuesto (XVI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (XVI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar, tal como metano) a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (XVII).

Etapa c

El compuesto (XVIII) puede obtenerse haciendo reaccionar una resina funcionalizada con benzaldehído (resina IRORI BAL) hinchada previamente en dimetilformamida/metanol (8:2) y una solución del compuesto (XVII) y ácido acético en dimetilformamida/metanol (8:2). La mezcla se agita durante un período de 1 a 4 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución de cianoborohidruro sódico en dimetilformamida/metano) (8:2) y la mezcla se agita

ES 2 277 745 B1

de nuevo a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas. La resina (XVIII) se filtra, se lava con metanol (3X), dimetilformamida (3X), diclorometano (3X) y se seca a vacío a temperatura ambiente.

Etapa d

5

La reacción del compuesto (XVIII) con el compuesto (XXII) en el que G^6 representa un grupo protector de amina convencional tal como (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc) usando *N,N*-diisopropilcarbodiimida (DIC) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a 50-60°C durante un período de 20 a 30 horas y después, opcionalmente, durante hasta 48 horas a temperatura ambiente produce el compuesto (XXV).

10

Etapa e

15 El grupo protector de amina del compuesto (XXV) puede escindirse, produciendo el compuesto (XXVI) mediante condiciones convencionales. En caso de que el grupo protector sea un (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc), se usó un tratamiento con una solución al 20% de piperidina en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante un período de 40 a 60 minutos.

Etapa f

20 El compuesto (XXVI) puede hacerse reaccionar con el compuesto (XI), obteniendo el compuesto (XX).

Cuando Q es un grupo $-\text{CONR}^9$ -, G^5 representa un grupo $-\text{COOH}$ y la reacción tiene lugar en presencia de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida o THF a 30-60°C durante un período de 12 a 24 horas, produciendo el compuesto (XX).

25

Cuando Q es un grupo $-\text{OCONR}^9$ -, G^5 representa un grupo $-\text{OCOCl}$ y la reacción tiene lugar en presencia de una base en un disolvente aprótico polar a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas. Son ejemplos de condiciones particulares el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base en diclorometano y el uso de trietilamina en THF/diclorometano (1:1).

30

Cuando Q es un grupo $-\text{NHCONR}^{10}$ -, G^5 representa un grupo $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y la reacción tiene lugar en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas.

35

Cuando Q es un grupo $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}$ -, G^5 representa $-\text{NR}^9\text{COCl}$ y la reacción puede tener lugar en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas.

40

Cuando Q es un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ -, G^5 representa un grupo $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y la reacción tiene lugar en piridina/diclorometano (1:1) a temperatura ambiente durante un período de 6 a 24 horas.

Etapa g

45 El grupo protector aloc (aliloxicarbonilo) del compuesto (XX) puede escindirse usando dimetilamino-borano y *te-traquis*(trifenilfosfin)paladio en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante un período de 40 a 60 minutos, obteniendo el compuesto (XXI).

Etapa h

50 La reacción del compuesto (XXI) con el correspondiente derivado cetofenílico sustituido (XXXIV) usando cantidades catalíticas de un ácido, tal como ácido acético y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas produce el compuesto (XIV).

55

Etapa i

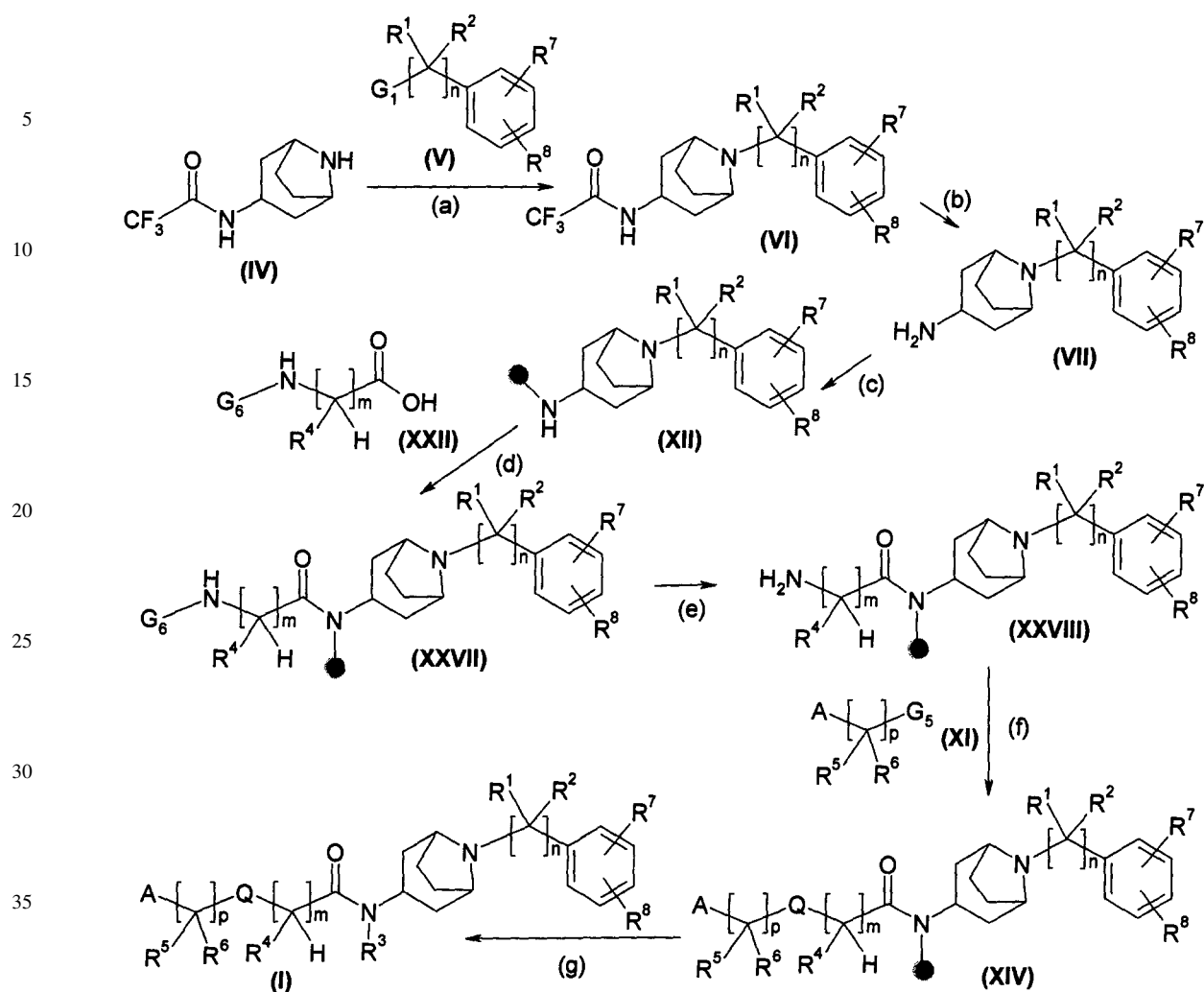
El compuesto (XIV) se escindió de la resina usando condiciones convencionales tales como adición a una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (50:50:1) o ácido trifluoroacético/H₂O (95:5) y reacción durante un período de 1 a 3 horas a temperatura ambiente, produciendo el compuesto final (I).

60

Procedimiento 8

Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo seleccionado entre $-\text{CONR}^9$ -, $-\text{OCONR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}$ - y $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ - y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

65



Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con el correspondiente derivado de halo (V) en el que G^1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar, tal como acetona a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas produce el compuesto (VI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (VI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol, a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (VII).

Etapa c

El compuesto (XII) puede obtenerse haciendo reaccionar una resina funcionalizada con benzaldehído (resina IRORI BAL) hinchada previamente en dimetilformamida y una suspensión del compuesto (VII) y cianoborohidruro sódico en dimetilformamida/ácido acético (99:1). Puede añadirse un exceso de perfluorodecalina. La mezcla de reacción se agita a $50^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$ durante 12-24 h y la resina (XII) se filtra, se lava con dimetilformamida (3X), AcOH/dimetilformamida (1%) (2X), dimetilformamida (1X), *N,N*-diisopropiletilamina/dimetilformamida (5%) (2X), dimetilformamida (2X), diclorometano (1X), metanol (1X) y éter dietílico (2X) y se seca a vacío a 35°C .

Etapa d

El compuesto (XXVII) puede obtenerse por reacción del compuesto (XII) en el que G^6 es un grupo protector de amina convencional, tal como un grupo (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc) con el compuesto (XXII) usando *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a $50\text{--}60^\circ\text{C}$ durante un período de aproximadamente 20 a 30 horas y después, opcionalmente, durante hasta 48 h a temperatura ambiente.

ES 2 277 745 B1

Etapa e

5 El grupo N-protector del compuesto (XXVII) puede escindirse, produciendo el compuesto (XXVIII) mediante condiciones convencionales. En caso de que el grupo protector sea un (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc), un tratamiento con una solución al 20% de piperidina en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante un período de 40 a 60 minutos produce el compuesto (XXVIII).

Etapa f

10 El compuesto (XXVIII) puede hacerse reaccionar con el compuesto (XI), produciendo el compuesto (XIV).

15 Cuando Q es un grupo $-\text{CONR}^9-$, G^5 representa un grupo $-\text{COOH}$ y la reacción tiene lugar en presencia de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida o THF a 30-60°C durante un período de 12 a 24 horas, produciendo el compuesto (XIV).

20 Cuando Q es un grupo $-\text{OCONR}^9-$, G^5 representa un grupo $-\text{OCOCl}$ y la reacción tiene lugar en presencia de una base en un disolvente aprótico polar a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas. Son ejemplos de condiciones particulares el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base en diclorometano y el uso de trietilamina en THF/diclorometano (1:1).

25 Cuando Q es un grupo $-\text{NHCONR}^{10}-$, G^5 representa un grupo $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y la reacción tiene lugar en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas.

30 Cuando Q es un grupo $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$, G^5 representa $-\text{NR}^9\text{COCl}$ y la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 12 a 24 horas.

35 Cuando Q es un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$, G^5 representa un grupo $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y la reacción tiene lugar en piridina/diclorometano (1:1) a temperatura ambiente durante un período de 6 a 24 horas.

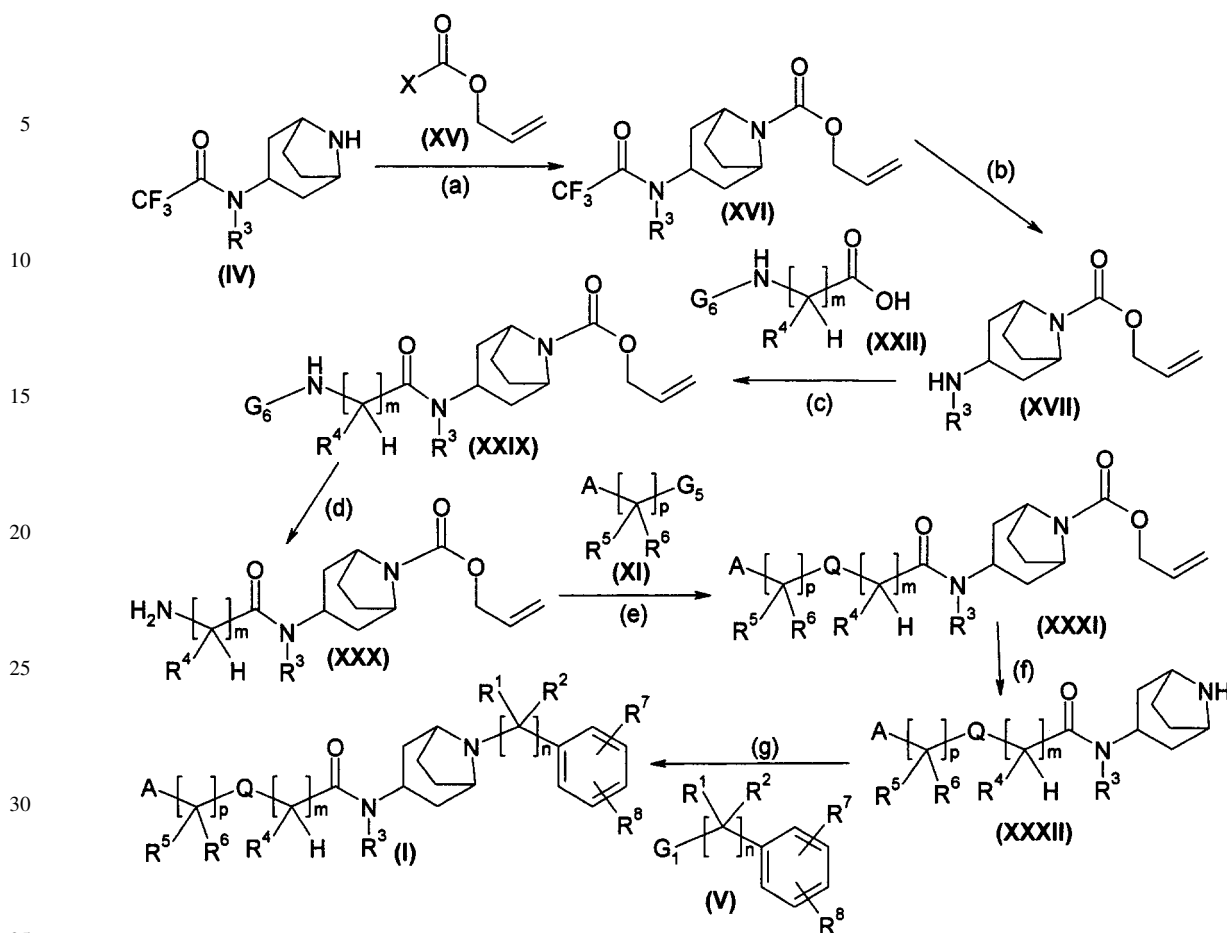
Etapa g

40 El compuesto (XIV) se escindió de la resina usando condiciones convencionales tales como adición a una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético/H₂O (50:50:1) o ácido trifluoroacético/H₂O (95:5) y reacción durante un período de 1 a 3 horas a temperatura ambiente, produciendo el compuesto final (I).

Procedimiento 9

45 Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo seleccionado entre $-\text{CONR}^9-$, $-\text{OCONR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$.

(Esquema pasa a página siguiente)



Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con cloroformiato de alilo (XV) en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante un período de 10 a 18 horas produce el compuesto (XVI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (XVI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (XVII).

Etapa c

El compuesto (XVII) puede convertirse en el compuesto (XXIX) por reacción con el compuesto (XXII) en el que G⁶ representa cualquier grupo protector de amina convencional tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC) usando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante un período de 36 a 60 horas.

Etapa d

El grupo N-protector del compuesto (XXIX) puede escindirse, produciendo el compuesto (XXX) mediante condiciones convencionales. En caso de que el grupo protector sea un *tert*-butoxicarbonilo (BOC), se el usa tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante un período de 30 a 60 min, obteniendo el compuesto (XXX).

Etapa e

El compuesto (XXX) puede hacerse reaccionar con el compuesto (XI), produciendo el compuesto (XXXI).

Cuando Q es un grupo -CONR⁹-, G⁵ representa un grupo -COOH y la reacción tiene lugar en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano durante un período de tiempo entre 2 h y 48 h.

ES 2 277 745 B1

Como alternativa, el grupo G^5 representa un grupo $-COX$ en el que X es un átomo de halógeno, tal como cloro, y la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 0,5 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

5 Cuando Q es un grupo $-OCONR^9$, G^5 representa un grupo $-OCOX$ en el que X es un átomo de halógeno, tal como cloro, y la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

10 Cuando Q es un grupo $-NHCONR^{10}$, G^5 representa un grupo $-N=C=O$ y la reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano, éter dietílico o THF a temperatura ambiente durante un período de 1 a 24 horas.

15 Cuando Q es un grupo $-NR^9CONR^{10}$, G^5 representa $-NR^9COCl$ y la reacción puede realizarse en presencia de una base en un disolvente aprótico polar. Son ejemplos de condiciones particulares el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base en diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas y el uso de trietilamina en THF a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas.

20 Cuando Q es un grupo $-SO_2NR^9$, G^5 representa un grupo $-SO_2Cl$ y la reacción tienen lugar en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas en presencia de una base tal como trietilamina.

Etapa f

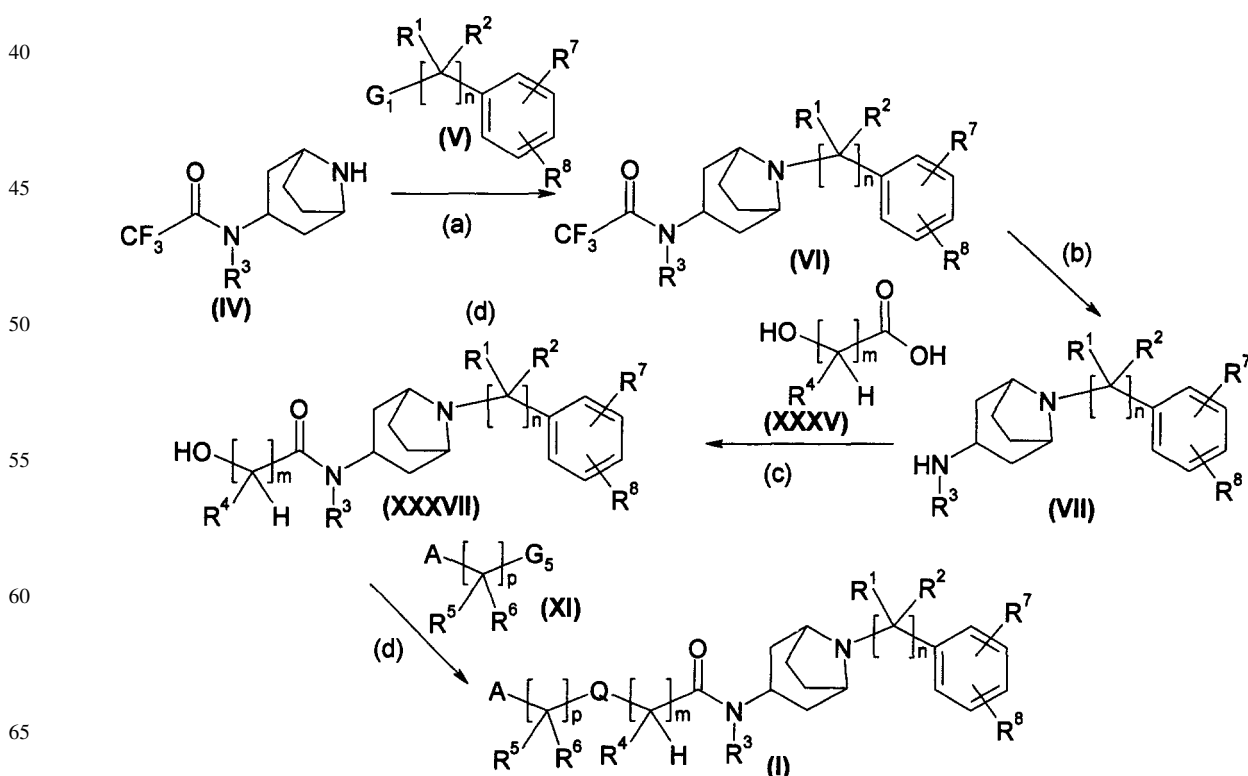
25 El grupo protector aloc (aliloxicarbonilo) del compuesto (XXXI) puede escindirase usando una solución acuosa al 85% de hidróxido potásico en 2-propanol a temperatura de reflujo durante un período de tiempo entre 10 h y 20 h, produciendo el compuesto (XXXII).

Etapa g

30 La reacción del compuesto (XXXII) con el correspondiente haloderivado (V) en el que G^1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como acetona a temperatura de reflujo durante un período de tiempo entre 1 h y 20 horas produce el compuesto (I).

Procedimiento 10

35 Este procedimiento encuentra aplicación en la fabricación de compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un grupo $-NR^9COO-$.



ES 2 277 745 B1

Etapa a

La reacción del compuesto (IV) con el compuesto (V) en el que G^1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro y una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar, tal como acetona a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas produce el compuesto (VI).

Etapa b

El tratamiento del compuesto (VI) con una solución acuosa de hidróxido sódico en un disolvente prótico polar miscible en agua, tal como metanol, a temperatura ambiente durante un período de 2 a 12 horas produce el compuesto (VII).

Etapa c

El compuesto (VII) puede hacerse reaccionar con el hidroxiaácido (XXXV) en un disolvente aprótico tal como tolueno o xileno a temperatura de reflujo durante un período de 12 a 36 horas, produciendo el compuesto (XXXVI). Como alternativa, la reacción puede tener lugar en THF a temperatura de reflujo o DMF a temperatura ambiente usando un agente de acoplamiento tal como carbonildiimidazol (CDI).

Etapa d

El compuesto (XXXVII) puede hacerse reaccionar con el compuesto (XI) en el que G^5 representa un grupo seleccionado entre $-N=C=O$ y $-NR^9-CO-Cl$, obteniendo el compuesto (I).

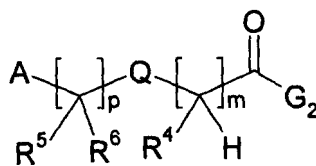
Cuando G^5 representa un grupo $-N=C=O$, la reacción puede tener lugar en un disolvente aprótico tal como tolueno o xileno a temperatura de reflujo durante un período de 2 a 24 horas.

Cuando G^5 representa un grupo $-NR^9COCl$ y la reacción puede tener lugar en presencia de hidruro sódico en DMF a temperatura ambiente durante un período de 2 a 24 horas.

Los procedimientos 1 a 10 pueden usarse en general para obtener los compuestos de la presente invención aunque los sustituyentes R^{11} del anillo de fenilo en algunas ocasiones pueden derivarse ventajosamente de los sustituyentes precursores $R^{11'}$. A continuación se muestran ejemplos de esta etapa de derivatización, que normalmente se realiza justo antes de la escisión de la resina:

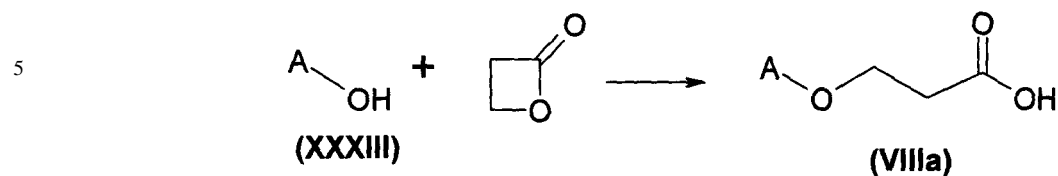
- Cuando R^{11} comprende un grupo hidroxicarbonilo ($-COOH$) puede obtenerse por hidrólisis del grupo precursor $-COOR$ en el que R es un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.
- Cuando R^{11} comprende un grupo amino ($-NH_2$) puede obtenerse por reducción del grupo precursor $-NO_2$.
- Cuando R^{11} comprende un grupo amido ($-NHCORE$) puede obtenerse por acilación del grupo precursor $-NH_2$.
- Cuando R^{11} comprende un grupo sulfonamido ($-NHSO_2Rg$) puede obtenerse por sulfonilación del grupo precursor $-NH_2$.
- Cuando R^{11} comprende un grupo guanidino puede obtenerse por derivatización del grupo precursor $-NH_2$ con N,N' -di-BOC-1H-pirazol-1-carboxamida.
- Cuando R^{11} comprende un grupo amido ($-CONRcRf$) puede obtenerse por reacción del grupo precursor $-COOH$ o $-COCl$ con la amina $NHRcRf$.
- Cuando R^{11} comprende un grupo amino sustituido ($-NRcRd$) puede obtenerse a partir del grupo precursor $-NH_2$.

Los intermedios de fórmula (VIII) usados en los procedimientos 1 y 5 son productos disponibles en el mercado o pueden obtenerse mediante los procedimientos 11, 12 y 13 descritos a continuación.



(VIII)

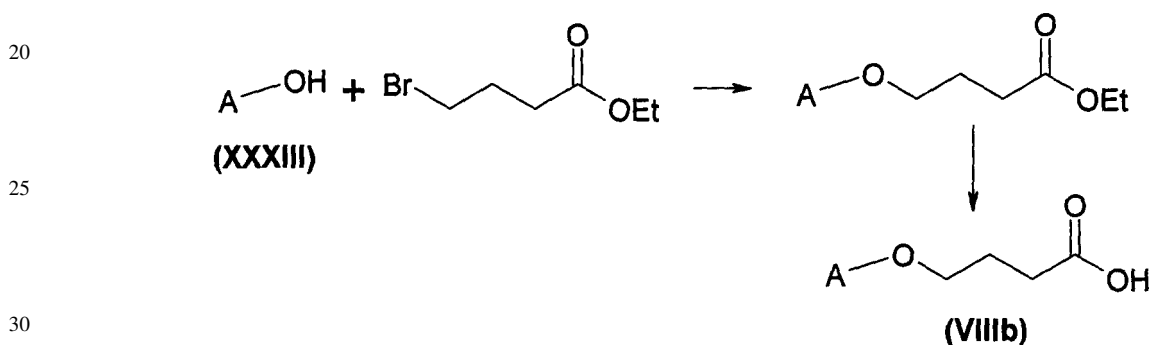
Procedimiento 11



10

15 Cuando A es un grupo de fórmula (i), p es 0, Q es oxígeno, m es 2, R⁴ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (VIIIa) pueden obtenerse por reacción del alcohol aromático (XXXIII) con β-propiolactona en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido potásico, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente de 50-60°C durante un período de tiempo de 12-72 horas.

Procedimiento 12



30

35 Cuando A es un grupo de fórmula (i), p es 0, Q es oxígeno, m es 3, R⁴ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (VIIIb) pueden obtenerse por reacción del alcohol aromático (XXXIII) con 4-bromobutirato de etilo en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido potásico, en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a 110°C durante 2-3 horas y la posterior hidrólisis con NaOH en agua/metano) a 0°C.

Procedimiento 13

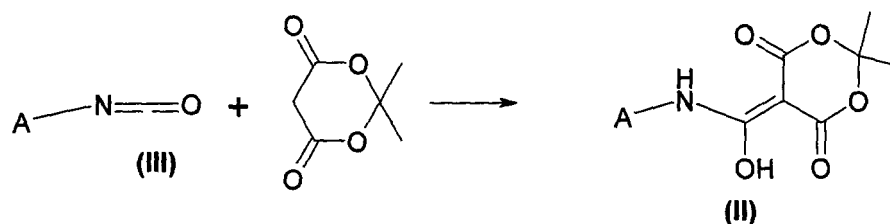
40 Cuando p es 0, Q es NHCO, m es 1 y R⁴ es hidrógeno, los compuestos de fórmula (VIIIc)



50

55 se reemplazan por sus precursores de fórmula (II) que pueden obtenerse mediante la reacción del isocianato aromático (XXXIV) con ácido de Meldrum en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida a temperatura ambiente durante 4-5 horas. Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (IX), (XI), (XV), (XXII), (XXXIII), (XXXIV) y (XXXV) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por analogía con los procedimientos sintéticos convencionales.

60

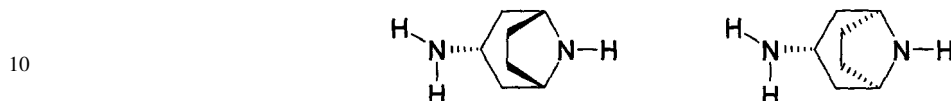


ES 2 277 745 B1

Síntesis de intermedios

Intermedios 1 y 2

5 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina y (3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina



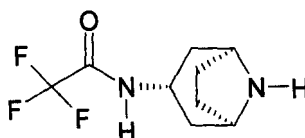
15 La síntesis de los intermedios 1 y 2 se describe en la Patente Europea EP 0 013 138 A1.

Intermedio 3

20 N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

20

25



30 Se añadió en pequeñas porciones sodio (18,4 g, 800 mmol) a etanol (1460 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió en pequeñas porciones clorhidrato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 1) (73,4 g, 368 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido obtenido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el aceite obtenido se disolvió en acetonitrilo (825 ml) y agua (8,25 ml). Se añadió trifluoroacetato de etilo (158 ml, 1325 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La reacción bruta obtenida se concentró a vacío, se disolvió en una mezcla de agua/hielo y se lavó con éter dietílico y diclorometano. La fase acuosa se basificó con carbonato ácido sódico, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El semi-sólido bruto obtenido se disolvió en el volumen mínimo de acetato de etilo y el sólido inorgánico obtenido se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se obtuvo el compuesto del título (68,0 g).

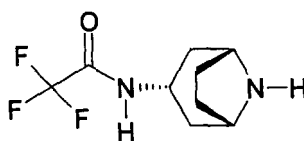
40

Intermedio 4

45 N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

45

50



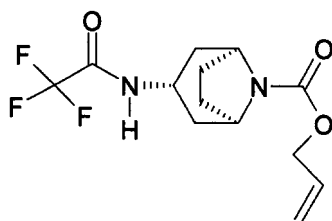
55 Se añadió en pequeñas porciones (2,3 g) a metanol (400 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de diclorhidrato de (3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 2) (20,0 g, 100 mmol) en metanol (125 ml) y agua (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió etanol (100 ml) y de nuevo se concentró a vacío. El material bruto obtenido se trituró con acetonitrilo (250 ml) y se agitó a 85°C durante 10 min. El sólido obtenido se retiró por filtración y al filtrado se le añadieron 2,3 ml de agua. Se añadió trifluoroacetato de etilo (43 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La reacción bruta obtenida se disolvió en 20 ml de agua y se basificó con carbonato ácido sódico. Se añadieron acetato de etilo y más agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió éter dietílico y el sólido obtenido se retiró por filtración, dando el compuesto del título (11,9 g).

65

ES 2 277 745 B1

Intermedio 5

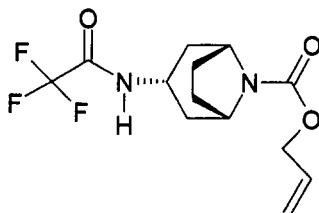
(3-endo)-3-[(trifluoroacetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvió *N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 3) (53,0 g, 239 mmol) en tetrahidrofurano (361 ml). Se añadió trietilamina (36,0 ml, 259 mmol) y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de alilo (29 ml, 272 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó en las mismas condiciones durante una noche. El sólido obtenido se retiró por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró a vacío. La reacción bruta obtenida se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico y de nuevo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (50,0 g). (RL-4837-004).

Intermedio 6

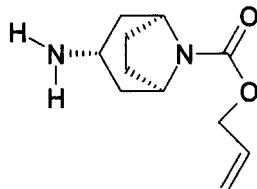
(3-exo)-3-[(trifluoroacetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se suspendió *N*-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 4) (3,5 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de alilo (1,2 ml, 11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó en las mismas condiciones durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El aceite obtenido se solidificó con éter dietílico y se obtuvo el compuesto del título (2,2 g).

Intermedio 7

(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvió (3-endo)-3-[(trifluoroacetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 5) (50 g, 163 mmol) en metanol (815 ml) y se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (408 ml) manteniendo la mezcla a temperatura ambiente y se agitó en las mismas condiciones durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la fase acuosa obtenida se saturó con cloruro sódico. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (31,0 g).

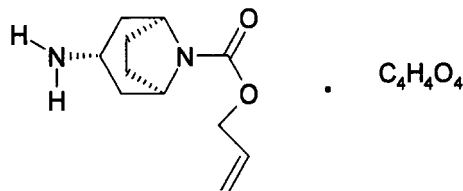
ES 2 277 745 B1

Intermedio 8

Fumarato de (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo

5

10



15

Se obtuvo a partir de (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 7) siguiendo los procedimientos sintéticos convencionales.

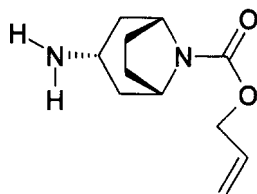
Intermedio 9

20

(3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo

25

30



35

40

Se disolvió (3-exo)-3-[(trifluoroacetyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 6) (3,1 g, 10 mmol) en metanol (62 ml) y se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (25 ml) manteniendo la mezcla a temperatura ambiente y se agitó en las mismas condiciones durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la fase acuosa obtenida se saturó con cloruro sódico. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Al aceite obtenido se le añadió éter dietílico y el sólido obtenido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (1,9 g).

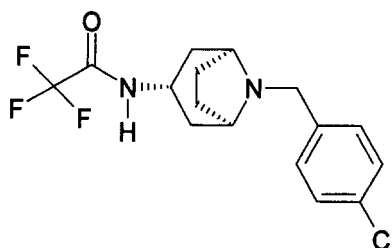
Intermedio 10

45

N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

50

55



60

65

Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (14,1 g, 87 mmol) a una solución de *N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 3) (14,1 g, 63 mmol) en acetona (250 ml). Se añadió trietilamina (25 ml, 180 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La reacción bruta obtenida se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite obtenido se suspendió en hexano y el sólido que precipitó se filtró y se re-suspendió de nuevo en el mismo disolvente. El sólido obtenido se filtró y se secó, dando el compuesto del título (11,25 g).

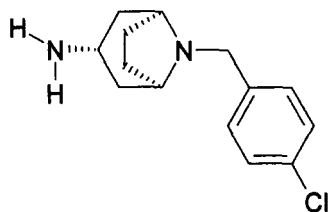
ES 2 277 745 B1

Intermedio 11

(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

5

10



15

20

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (220 ml) a solución de *N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 10) (11,2 g, 32 mmol) en metanol (220 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y la fase acuosa obtenida se saturó con cloruro sódico. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (7,61 g).

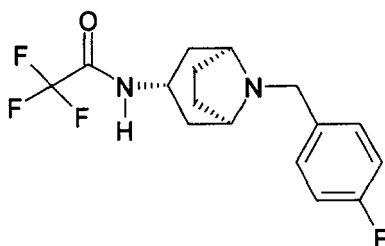
Intermedio 12

25

N-[(3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

30

35



40

45

Se añadió cloruro de 4-fluorobencilo (5,2 g, 36 mmol) a una solución de *N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 3) (5,0 g, 23 mmol) en acetona (90 ml). Se añadió trietilamina (9,4 ml, 68 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La reacción bruta obtenida se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite obtenido se lavó con hexano y finalmente se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h suspendida en el mismo disolvente. El semi-sólido obtenido se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título (0,64 g).

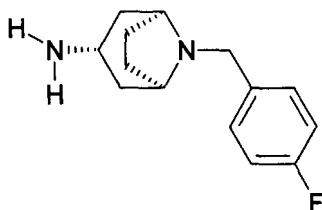
Intermedio 13

50

(3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

55

60



65

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (35 ml) a una solución de *N*-[(3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 12) (0,64 g, 1,9 mmol) en metano (35 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y la fase acuosa obtenida se saturó con cloruro sódico. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,79 g).

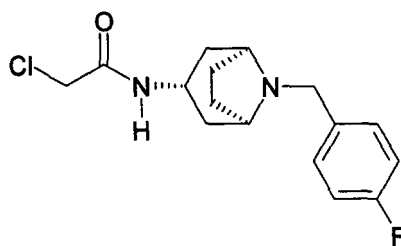
ES 2 277 745 B1

Intermedio 14

2-cloro-N-[(3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida

5

10



15

20

Se añadió trietilamina (0,75 ml, 5,3 mmol) a una solución de (3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 13) (1,25 g, 5,3 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla obtenida se enfrió a 0-5°C. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (0,43 ml, 5,3 mmol) en diclorometano (20 ml) en las mismas condiciones de temperatura. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se lavó con diclorometano y se basificó con carbonato potásico. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (1,97 g).

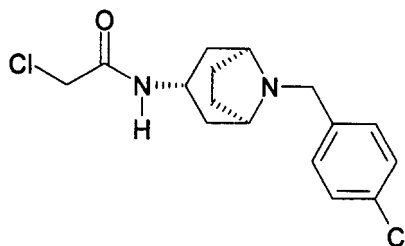
Intermedio 15

25

2-cloro-N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida

30

35



40

45

Se añadió trietilamina (1,68 ml, 12 mmol) a una solución de (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (3,0 g, 12 mmol) en diclorometano (45 ml) y la mezcla obtenida se enfrió a 0-5°C. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (0,96 ml, 12 mmol) en diclorometano (45 ml) en las mismas condiciones de temperatura. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se lavó con diclorometano y se basificó con carbonato potásico. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (3,74 g).

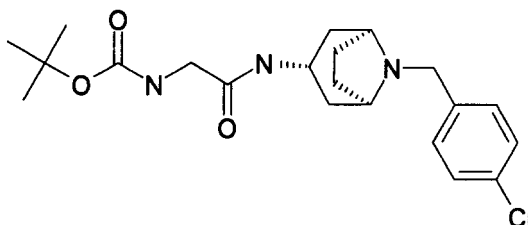
Intermedio 16

50

2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo

55

60



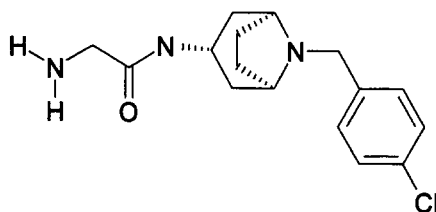
65

Se disolvieron *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (2,09 g, 12,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (1,62 g, 8,47 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (2,30 g, 17,0 mmol) en diclorometano (200 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (2,5 g, 10,0 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (4,05 g) (rendimiento: 99,5%).

ES 2 277 745 B1

Intermedio 17

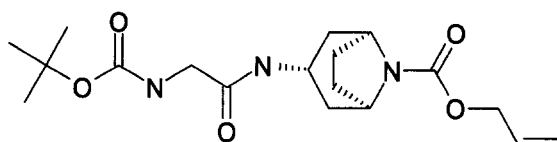
*N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida



Se disolvió 2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 16) (4,05 g, 10 mmol) en ácido trifluoroacético (35 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y el residuo se vertió en agua/hielo. Se añadió carbonato potásico hasta que se obtuvo un pH básico. Se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título (1,32 g) (rendimiento: 43%).

Intermedio 18

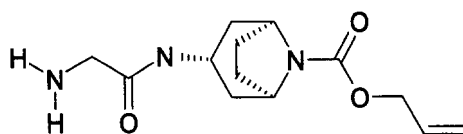
(3-endo)-3-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvieron *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (0,65 g, 3,7 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,71 g, 3,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,50 g, 3,7 mmol) en diclorometano (80 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 7) (0,64 g, 3,0 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (1,18 g).

Intermedio 19

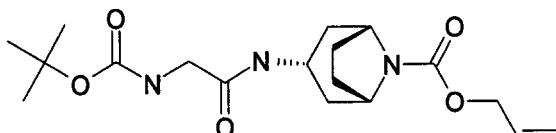
(3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvió (3-endo)-3-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 18) (10,9 g, 30 mmol) en ácido trifluoroacético (85 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y el residuo se vertió en agua/hielo. Se añadió carbonato potásico hasta que se obtuvo un pH básico. Se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (5,32 g) (rendimiento: 67%).

Intermedio 20

(3-*exo*)-3-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo

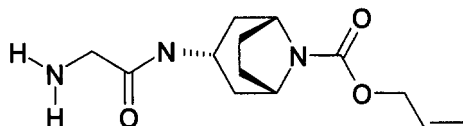


ES 2 277 745 B1

Se disolvieron *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (4,7 g, 26,8 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (5,1 g, 26,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (3,6 g, 26,7 mmol) en diclorometano (575 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 9) (4,61 g, 22,0 mmol) en diclorometano (70 ml). La mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (9,1 g).

10 Intermedio 21

(3-*exo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



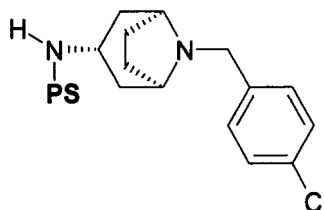
Se disolvió (3-*exo*)-3-{[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 20) (9,1 g, 24,8 mmol) en ácido trifluoroacético (75 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y el residuo se vertió en agua/hielo. Se añadió carbonato potásico hasta que se obtuvo un pH básico. Se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (2,82 g) (rendimiento: 43%).

Intermedios de síntesis en fase sólida cargados en la resina de engarce a estructura amida (BAL)

La resina BAL está disponible en el mercado (puede adquirirse de Advanced ChemTech). Se enlaza como PS.

Intermedio 22

PS-(3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

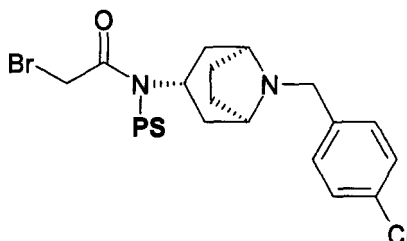


La resina IRORI BAL (6,22 g, carga: 1 mmol/g, 6,22 mmol) se lavó y se engrosó con dimetilformamida. La resina se filtró y se añadió a una suspensión de (3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (2,34 g, 9,33 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,58 g, 9,33 mmol) en 99:1 de dimetilformamida/ácido acético (6 ml).

Se añadieron 50 ml de perfluorodecalina y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una noche. Se filtró y la resina se lavó con dimetilformamida (3 x), AcOH/dimetilformamida (al 1%) (2 x), dimetilformamida (1 x), *N,N*-diisopropiletilamina/dimetilformamida (al 5%) (2 x), dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x), metano (1 x) y éter dietílico (2 x). La resina se secó a vacío a 35°C.

Intermedio 23

PS-2-bromo-*N*-[(3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida

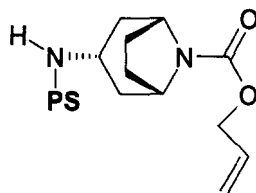


ES 2 277 745 B1

Se lavó PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-amina (Intermedio 22) (2,2 g, carga: 1 mmol/g, 2,2 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y a la resina se le añadieron una solución de ácido bromoacético (2,37 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y una solución de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (3,5 ml) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 2 h. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (3 x), diclorometano (3 x) y metanol (2 x). La resina se secó a vacío a 35°C.

Intermedio 24

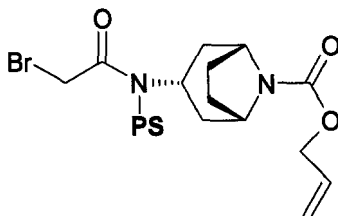
(3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



La resina IRORI BAL (5,0 g, carga: 1 mmol/g, 5,0 mmol) se lavó y se engrosó con 8:2 de dimetilformamida/metanol. La resina se filtró y se añadió a una solución de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 9) (5,54 g, 26,4 mmol) y ácido acético (0,5 ml) en 8:2 de dimetilformamida/metanol (108 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (1,6 g, 25,5 mmol) en 8:2 de dimetilformamida/metanol (26 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (5,17 g).

Intermedio 25

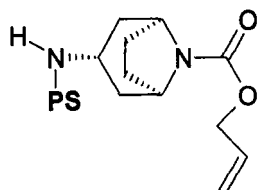
(3-*exo*)-3-[(bromoacetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



Se lavó (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 24) (2,0 g, carga: 1 mmol/g, 2 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y una solución de ácido bromoacético (2,12 g, 15,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y una solución de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (3,2 ml) en tetrahidrofurano (33 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 30 minutos. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (3 x), diclorometano (3 x), metanol (1 x) y éter dietílico (2 x). La resina se secó a vacío a 35°C.

Intermedio 26

(3-*endo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 24), se obtuvo el compuesto del título a partir de (3-*endo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 7).

ES 2 277 745 B1

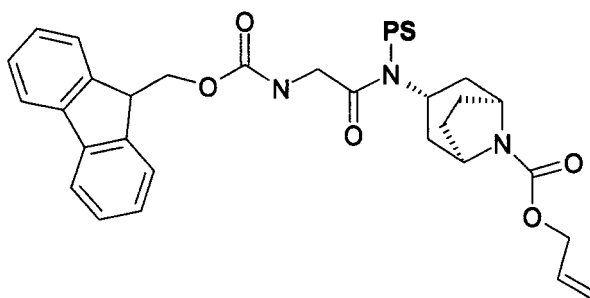
Intermedio 27

(3-endo)-3-({N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

5

10

15



20

25

Se lavó (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 26) (2,8 g, carga: 1,3 mmol/g, 3,64 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y se le añadieron N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina (Fmoc-glicina) (8,3 g, 28 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). A la mezcla se le añadió una solución de N,N'-diisopropilcarbodiimida (4,28 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml) t. Se agitó durante 4 h a 60°C. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). De nuevo, a la mezcla se le añadieron N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina (Fmoc-glicina) (4,15 g, 14 mmol), tetrahidrofurano (30 ml) y una solución de N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,14 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml). Se agitó durante 18 h a 60°C y durante 48 h a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío.

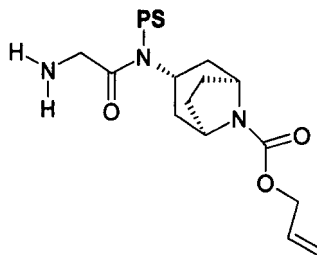
Intermedio 28

30

(3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

35

40



45

Se lavó (3-endo)-3-({N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 27) (2,8 g, carga: 1,3 mmol/g, 3,64 mmol) y se engrosó con dimetilformamida. Se añadió una solución de piperidina al 20% en dimetilformamida (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con dimetilformamida. La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título (3,0 g).

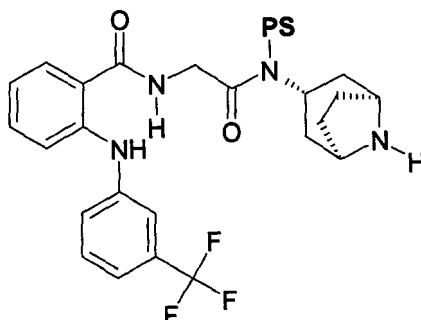
Intermedio 29

PS-N-[2-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamino]-2-oxoetil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzamida

55

60

65



ES 2 277 745 B1

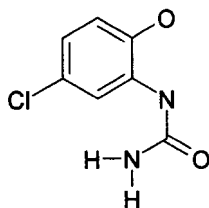
5 a) Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 28) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución 0,5 M de ácido 2-{{3-(trifluorometil)fenil}amino}benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). Se añadió una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató de nuevo con una solución 0,5 M de ácido 2-{{3-(trifluorometil)fenil}amino}benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

10 b) El compuesto de la etapa a) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se lavó y se engrosó con diclorometano. A la resina se le añadieron añadió una solución 2 M de dimetilaminoborano en diclorometano (2 ml) y una solución 0,01 M de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con diclorometano (3 x), una solución al 0,2% de ácido trifluoroacético en diclorometano (2 x), diclorometano (3 x), una solución al 5% de diisopropiltilamina en diclorometano (2 x), una solución de 9:1 de dioxano/agua (2 x), metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

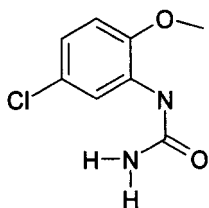
20 Intermedios de Fenol

Intermedio 30

25 *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea



35 a) *N*-(5-cloro-2-metoxifenil)urea



50 Se añadió gota a gota una solución de 4-cloro-2-isocianato-1-metoxibenceno (18,0 g, 98 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a una solución de amoníaco saturado en el mismo disolvente (240 ml) a temperatura ambiente. Se agitó en las mismas condiciones durante 3 h. El pH de la solución obtenida era ácido; por lo tanto, se pasó una atmósfera de amoníaco a través hasta que se alcanzó un pH básico. El producto bruto se concentró a vacío y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico. Se filtró, se lavó, se secó y se recristalizó en tetrahidrofurano, dando el compuesto del título (16,7 g).

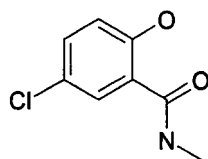
60 b) Se suspendió *N*-(5-cloro-2-metoxifenil)urea (22,1 g, 110 mmol) en diclorometano (442 ml). La suspensión obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (331,5 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción bruta se vertió en agua/hielo. La fase orgánica se separó y el sólido precipitado se disolvió en éter dietílico. Esta solución se añadió a la fase acuosa y se extrajo dos veces más con más éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recristalizó en diisopropiléter, dando *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil) urea (15,8 g).

ES 2 277 745 B1

Intermedio 31

5-cloro-2-hidroxi-N-metilbenzamida

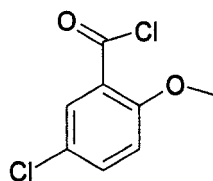
5



10

a) *Cloruro 5-cloro-2-metoxibenzoílo*

15



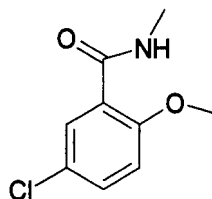
20

Se disolvió ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (26,3 g, 141 mmol) en benceno seco (500 ml) y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (11,3 ml) en el mismo disolvente (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. Se concentró a vacío y se le añadió tolueno. Se concentró a vacío y se obtuvo el compuesto del título (28,8 g).

25

b) *5-cloro-2-metoxi-N-metilbenzamida*

30



35

Se disolvió cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoílo (14,1 g, 69 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml). Se añadió gota a gota una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 20°C. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró a vacío y se le añadieron agua y hielo. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera. Se secó y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (13,2 g).

40

c) Se disolvió 5-cloro-2-metoxi-N-metilbenzamida (13,2 g, 66,1 mmol) en diclorometano seco (260 ml). La solución obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (200 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se vertió en agua/hielo y se agitó durante 10 min. Se extrajo con acetato de etilo. La fase de diclorometano se concentró a vacío. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El residuo obtenido de la concentración de la fase de diclorometano se disolvió en acetato de etilo. Todas las fases de acetato de etilo se recogieron juntas y se lavaron con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico y agua. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en etanol, dando 5-cloro-2-hidroxi-N-metilbenzamida (9,5 g).

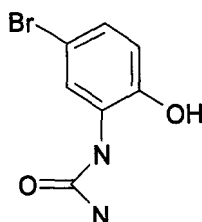
45

50

Intermedio 32

N-(5-bromo-2-hidroxifenil)urea

60

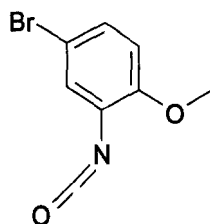


65

ES 2 277 745 B1

a) 4-bromo-2-isocianato-1-metoxibenceno

5

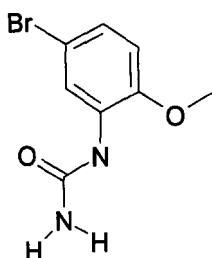


10

15 Se disolvió 5-bromo-2-metoxianilina (11,4 g, 56,4 mmol) en dioxano (115 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de triclorometilo (3,4 ml) en el mismo disolvente (30 ml). Se agitó a 60°C durante 18 h. Se concentró a vacío y se le añadió éter dietílico. El sólido precipitado se retiró por filtración y las aguas madre se concentraron a vacío, dando el compuesto del título (13 g).

b) *N*-(5-bromo-2-metoxifenil)urea

20



25

30

35 Se disolvió 4-bromo-2-isocianato-1-metoxibenceno (13,0 g, 57 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se añadió gota a gota a una solución de amoníaco saturado en el mismo disolvente (140 ml) a temperatura ambiente. Se agitó en las mismas condiciones durante 48 h. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (11,06 g).

35

40 c) Se suspendió *N*-(5-bromo-2-metoxifenil)urea (11,0 g, 45 mmol) en diclorometano seco (275 ml). La suspensión obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (135 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. El producto bruto se vertió en agua/hielo y se agitó durante 15 minutos. Se concentró a vacío para eliminar el diclorometano. La fase acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico, agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando *N*-(5-bromo-2-hidroxifenil)urea (8,33 g).

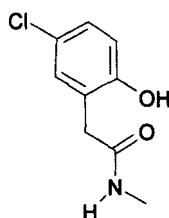
40

45

Intermedio 33

2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida

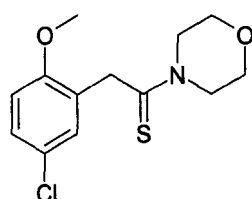
50



55

a) 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-morfolin-4-il-etanotiona

60



65

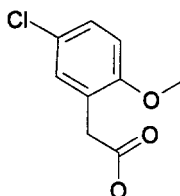
ES 2 277 745 B1

A una mezcla de 5-cloro-2-metoxiacetofenona (44,0 g, 238 mmol) y azufre (11,4 g, 355 mmol) se le añadió morfolina (31,15 ml) usando un baño de agua para mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Se enfrió a 50°C y se le añadió cuidadosamente. Se agitó durante 1 h y el sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol y hexano, dando el compuesto del título (62,0 g).

5

b) Ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético

10



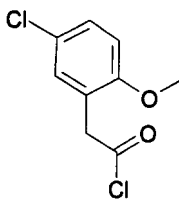
15

Se disolvió hidróxido potásico (169,4 g, 3019 mmol) en agua (200 ml) y se le añadió etanol (1090 ml). A esta solución se le añadió 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-morfolin-4-il-etanotona (62,0 g, 217 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se le añadieron agua/hielo. Se lavó con éter dietílico y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. Se agitó durante 15 minutos y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trituró con una mezcla de éter dietílico (30 ml) y hexano (40 ml). Se filtró y se secó, dando el compuesto del título (35,6 g).

20

c) Cloruro de (5-cloro-2-metoxifenil)acetilo

25



30

Se mezclaron ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético (23,6 g, 118 mmol) y cloruro de tionilo (70,8 ml) y se calentó a 90°C durante 2 h. Se concentró a vacío. Se añadió tolueno y se concentró a vacío. Se añadió éter dietílico y el sólido obtenido se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (25,0 g).

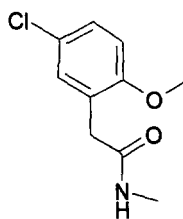
35

g).

40

d) 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-*N*-metilacetamida

45



50

Una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a 0-5°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de (5-cloro-2-metoxifenil)acetilo (25 g, 114 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 150 ml más de disolvente y se agitó durante 1 h en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se le añadió agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando el compuesto del título (16,6 g).

55

e) Se suspendió 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-*N*-metilacetamida (16,6 g, 78 mmol) en diclorometano seco (260 ml). La suspensión obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (165 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se vertió en agua/hielo y se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo para disolver el sólido obtenido. Las fases se separaron. La fase de diclorometano se concentró a vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Todas las fases de acetato de etilo se recogieron juntas y se lavaron con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico, agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en diisopropiléter/metano (70 ml/15 ml). La cromatografía sobre gel de sílice dio 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida (10,4 g).

60

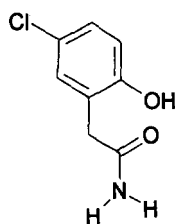
65

ES 2 277 745 B1

Intermedio 34

2-(5-cloro-2-hidroxifenil)acetamida

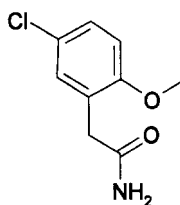
5



10

15

a) 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetamida



20

25

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de (5-cloro-2-metoxifenil)acetilo (13,2 g, 60,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente a una solución saturada de amoniaco en el mismo disolvente (240 ml) y se agitó durante una noche en las mismas condiciones. Se concentró a vacío y se le añadieron agua/hielo. Se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando el compuesto del título (6,1 g).

30

35

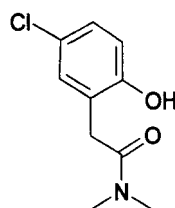
b) Se suspendió 2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetamida (8,9 g, 45 mmol) en diclorometano seco (180 ml). La suspensión obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (135 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se vertió en agua/hielo y se agitó durante 10 minutos. Se le añadió acetato de etilo para disolver el sólido obtenido. Las fases se separaron. La fase de diclorometano se concentró a vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Todas las fases de acetato de etilo se recogieron juntas y se lavaron con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico, agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se recrystalizó en éter dietílico y el sólido obtenido se purificó de nuevo por recrystalización en metanol, dando 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)acetamida (4,7 g).

40

Intermedio 35

45

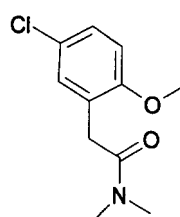
2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilacetamida



50

55

a) 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-*N,N*-dimetilacetamida



60

65

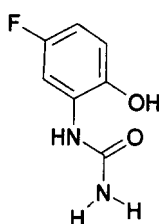
ES 2 277 745 B1

Se añadió una solución de ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético (2,0 g, 10 mmol) en diclorometano (40 ml) y se enfrió a °C. Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (1,8 g, 11 mmol) y se agitó en las mismas condiciones durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de dimetilamina (0,9 g, 11 mmol) y trietilamina (3,1 ml) en diclorometano (20 ml) a 0-5°C. Se agitó en las mismas condiciones durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico y salmuera. se secó y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (2,34 g).

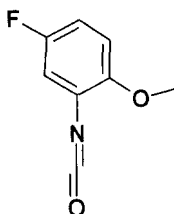
b) Se suspendió 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-*N,N*-dimetilacetamida (2,43 g, 11 mmol) en diclorometano seco (50 ml). La suspensión obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (32 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua/hielo y se agitó. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilacetamida (1,0 g).

Intermedio 36

N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)urea

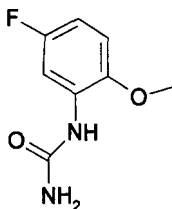


a) 4-fluoro-2-isocianato-1-metoxibenceno



Se disolvió 5-fluoro-2-metoxianilina (5,0 g, 35 mmol) en dioxano (70 ml) y se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de triclorometilo (2,11 ml) en el mismo disolvente (20 ml). Se agitó a 60°C durante 20 h. Se concentró a vacío y se le añadió éter dietílico. El sólido precipitado se retiró por filtración y las aguas madre se concentraron a vacío, dando el compuesto del título (4,66 g).

b) *N*-(5-fluoro-2-metoxifenil)urea



Se disolvió 4-fluoro-2-isocianato-1-metoxibenceno (4,6 g, 28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota a una solución de amoníaco saturado en el mismo disolvente (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó en las mismas condiciones durante 6 h. El sólido obtenido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en éter dietílico, dando el compuesto del título (3,5 g).

c) Se disolvió *N*-(5-fluoro-2-metoxifenil)urea (6,14 g, 33 mmol) en diclorometano seco (200 ml). La solución obtenida se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (100 ml de una solución 1 M en diclorometano) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó en estas condiciones durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua/hielo y se agitó durante 10 minutos. Se concentró a vacío para eliminar el diclorometano. La fase acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico, agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando *N*-(5-fluoro-2-hidroxifenil)urea (4,87 g).

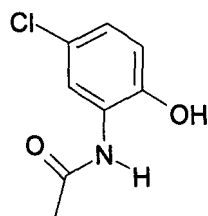
ES 2 277 745 B1

Intermedio 37

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)acetamida

5

10



15

20 Se disolvieron 2-amino-4-clorofenol (20 g, 139 mmol) y trietilamina (21,13 ml) en tetrahidrofurano (280 ml). Se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (10,98 ml) en tetrahidrofurano (21 ml). Se agitó en las mismas condiciones durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se le añadió agua/hielo, obteniendo el residuo. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 4% de carbonato ácido sódico, agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Al sólido obtenido se le añadió acetato de etilo y se retiró por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase acuosa básica se acidificó con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. Precipitó un sólido cuando se concentró a vacío y se retiró por filtración. Este sólido se trató con éter dietílico, dando el compuesto del título (9,0 g).

25

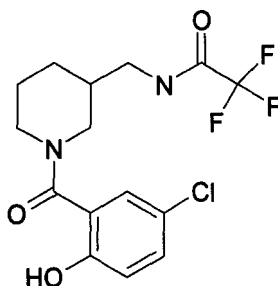
Intermedio 38

30

N-{[1-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida

35

40

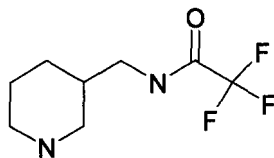


45

a) 2,2,2-trifluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)acetamida

50

55

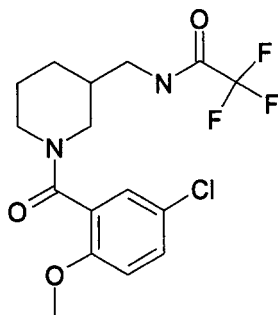


60 Se añadió trifluoroacetato de etilo (29 ml, 243 mmol) a una solución de 3-(aminometil)piperidina (8,11 g, 71 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 13 h y después a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró a vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con una solución acuosa al 5% de amoníaco, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (3,2 g).

65

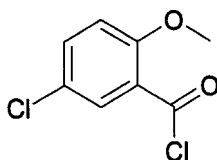
ES 2 277 745 B1

b) *N*-{[1-(5-cloro-2-metoxibenzoil)piperidin-3-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida



Se disolvió cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoílo (1,0 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió a 0-5°C. Se añadió gota a gota una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)acetamida (3,07 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un producto que se trituró con 3:1 de hexano:acetato de etilo. El sólido obtenido se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título (1,00 g).

b.1) 5-cloro-2-metoxibenzoílo cloruro

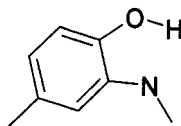


Se disolvió ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (5,0 g, 27 mmol) en tolueno (95 ml) y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (2,15 ml, 30 mmol) en tolueno (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Se concentró a vacío, dando el compuesto del título (5,5 g).

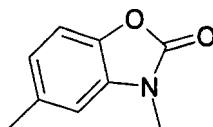
c) Se disolvió *N*-{[1-(5-cloro-2-metoxibenzoil)piperidin-3-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,6 mmol) en diclorometano (20 ml) y la solución se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro en diclorometano (8 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción bruta se vertió en agua/hielo y las dos fases obtenidas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 4% de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se recrystalizó en éter dietílico, dando *N*-{[1-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,67 g).

Intermedio 39

4-metil-2-(metilamino)fenol



a) 3,5-dimetil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona



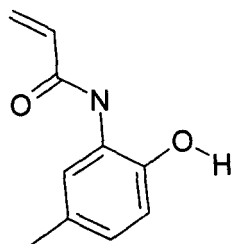
A una solución de 5-metil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (14,0 g, 94 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió lentamente carbonato potásico (14,0 g, 100 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de sulfato de dimetilo (9,5 ml) en acetona (15 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Se concentró a vacío, se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trató con éter dietílico, dando el compuesto del título (13,8 g).

ES 2 277 745 B1

b) Se añadió una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico (40 ml) a 3,5-dimetil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (12,0 g, 74 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Después, se basificó con carbonato sódico sólido y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trató con éter dietílico y éter de petróleo, dando 4-metil-2-(metilamino)fenol (6,7 g).

Intermedio 40

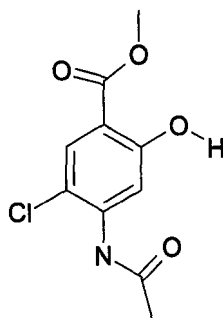
N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acrilamida



A una solución de 2-amino-4-metilfenol (20,0 g, 160 mmol) en diclorometano (280 ml) se le añadió piridina (19,8 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acrilóilo (16 ml, 200 mmol) en diclorometano (120 ml). Se agitó en las mismas condiciones durante 3 h. Se añadió agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (10,22 g).

Intermedio 41

4-(acetilamino)-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo



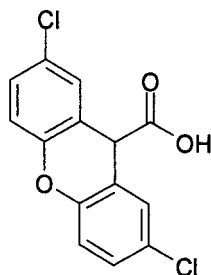
Se calentó 4-acetamido-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (463,8 g, 1800 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,8 l) hasta que se obtuvo una solución. Se añadió cuidadosamente en pequeñas porciones cloruro de aluminio anhidro (362,5 g, 2700 mmol) en las mismas condiciones. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se añadió más cloruro de aluminio (36,3 g) y se agitó en las mismas condiciones durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió hielo. Se añadieron una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y diclorometano. Se extrajo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y agua. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trató con éter dietílico, dando el compuesto del título (380 g).

Intermedios ácidos

Intermedio 42

5 *Ácido 2,7-dicloro-9H-xanteno-9-carboxílico*

10



15

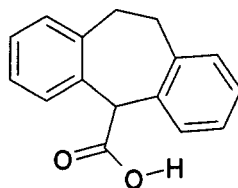
20 Se añadieron ácido acético (80 ml) y *N*-clorosuccinimida (14,7 g, 110 mmol) a ácido xanteno-9-carboxílico (10,0 g, 44 mmol). A la mezcla se le añadió gota a gota ácido clorhídrico (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó en estas condiciones durante 48 h. Se añadió agua (150 ml) y el precipitado se filtró. El producto obtenido se usó sin purificación adicional en la síntesis del ejemplo 54.

Intermedio 43

25

*Ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*][7]azuleno-5-carboxílico*

30



35

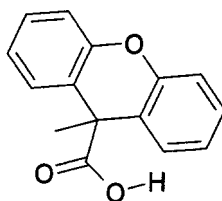
Puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en Gualtieri, F. y col. *Tetrahedron* (1998), 54 (10), 2251-2256 o en el documento WO 2000061556.

Intermedio 44

40

Ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico

45



50

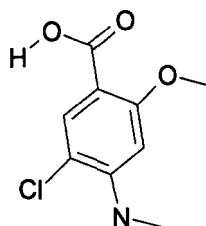
Puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003064417.

Intermedio 45

55

Ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(metilamino)benzoico

60



65

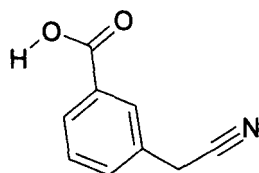
Puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2004048326.

ES 2 277 745 B1

Intermedio 46

Ácido 3-(cianometil)benzoico

5



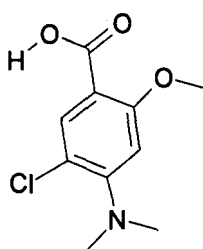
10

Puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2004096781.

15 Intermedio 47

Ácido 5-cloro-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzoico

20



25

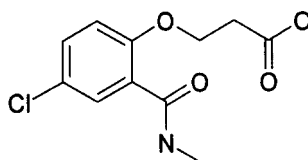
30 Puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en Hirokawa, Y y col. Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2002), 50 (7), 941-959.

Los intermedios 48 y 49 se fabricaron siguiendo el procedimiento 11.

35 Intermedio 48

Ácido 3-{4-cloro-2-[(metilamino)carbonil]fenoxi}propanoico

40



45

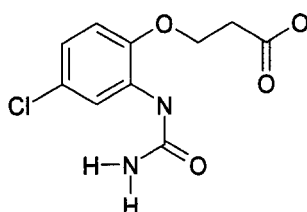
50 Se añadió *tert*-butóxido potásico (3,0 g, 27 mmol) a una solución de 5-cloro-2-hidroxi-*N*-metilbenzamida (5,0 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la suspensión obtenida se le añadió gota a gota una solución de beta-propiolactona (1,7 ml, 27 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió más disolvente (100 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y al residuo obtenido se le añadieron agua y carbonato potásico. La solución acuosa obtenida se lavó con acetato de etilo. Se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) para alcanzar pH = 1. Se añadió acetato de etilo (600 ml) para disolver el sólido precipitado durante el tratamiento ácido y después las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título (2,21 g).

55

Intermedio 49

Ácido 3-{2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi}propanoico

60



65

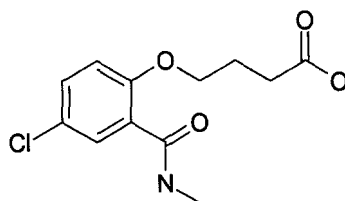
ES 2 277 745 B1

Se añadió *tert*-butóxido potásico (2,4 g, 21 mmol) a una suspensión de *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea (4,0 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la suspensión obtenida se le añadió gota a gota una solución de beta-propiolactona (1,4 ml, 22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y al residuo obtenido se le añadieron agua y carbonato potásico. La solución acuosa obtenida se lavó con acetato de etilo. Se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) para alcanzar pH = 1. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. Se suspendió en alcohol isopropílico y se calentó a 60°C, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó y se secó a vacío, dando el compuesto del título (1,23 g). (rendimiento: aprox.: 22%).

El Intermedio 50 se fabricó siguiendo el procedimiento 12.

Intermedio 50

Ácido 4-[4-cloro-2-[(metilamino)carbonil]fenoxy]butanoico

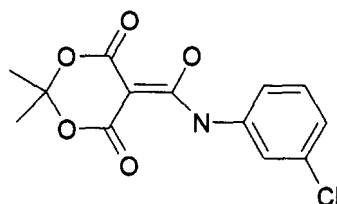


Se añadió *tert*-butóxido potásico (0,25 g, 2,2 mmol) a una suspensión de 5-cloro-2-hidroxi-*N*-metilbenzamida (0,3 g, 1,6 mmol) en dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó un precipitado. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se le añadió gota a gota una solución de etilo 4-bromobutirato (0,32 ml, 2,2 mmol) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentó a 110°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua/hielo/acetato de etilo y las dos fases obtenidas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El sólido obtenido se disolvió en 5 ml de metanol y se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N) (5 ml). La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la fase acuosa obtenida se diluyó con más agua, se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con éter dietílico y el sólido obtenido se filtró, se lavó y se secó, dando el compuesto del título (0,2 g). (rendimiento: 46%).

El Intermedio 51 se fabricó siguiendo el procedimiento 13.

Intermedio 51

5-[[3-clorofenil]amino](hidroxi)metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



Se añadió trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (0,21 g, 1,4 mmol) en dimetilformamida (1,4 ml). Se añadió 1-cloro-3-isocianatobenceno (0,22 g, 1,4 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa fría de ácido clorhídrico (2 N) (15 ml). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C durante una noche. Se obtuvo el compuesto del título (0,31 g) (rendimiento: 75%).

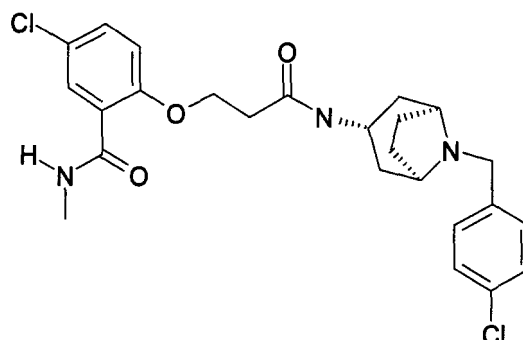
Ejemplos

Los compuestos de los ejemplos 1 a 4 se han obtenido usando el procedimiento sintético 1.

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 1

5-*cloro-2-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropoxi)-N-metilbenzamida*

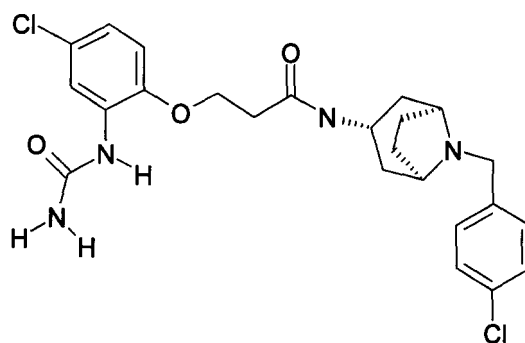


Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,71 g, 3,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,52 g, 3,8 mmol) a una solución de ácido 3-{4-cloro-2-[(metilamino)carbonil]fenoxi}propanoico (Intermedio 48) (1,0 g, 3,8 mmol) en diclorometano (143 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min.

A la solución obtenida se le añadió (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (0,8 g, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó en las mismas condiciones durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, una solución saturada de carbonato potásico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se recrystalizó en acetona y el sólido obtenido se filtró, se lavó y se secó a vacío, dando el compuesto del título (0,66 g) (rendimiento: 42%).

Ejemplo 2

3-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propanamida



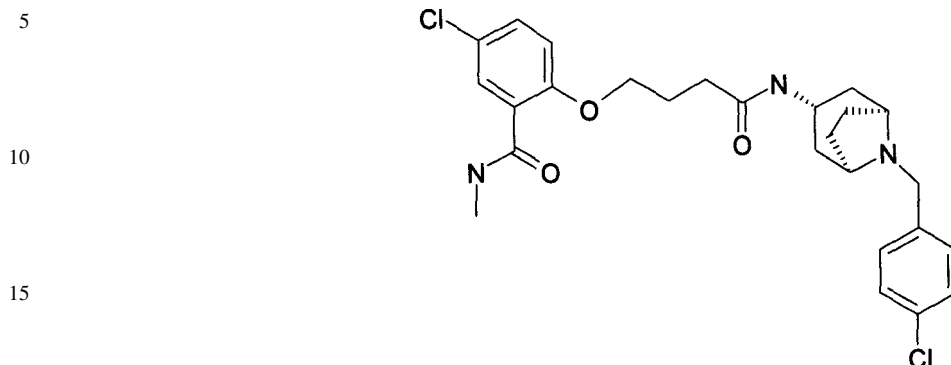
Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,91 g, 4,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,64 g, 4,8 mmol) a una solución de ácido 3-{2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi}propanoico (Intermedio 49) (1,23 g, 4,8 mmol) en diclorometano (175 ml).

A la solución obtenida se le añadió (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (1,0 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de carbonato potásico, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se recrystalizó en alcohol isopropílico y el sólido obtenido se filtró, se lavó y se secó a vacío, dando el compuesto del título (1,13 g) (rendimiento: 57%).

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 3

5-cloro-2-(4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutoxi)-*N*-metilbenzamida

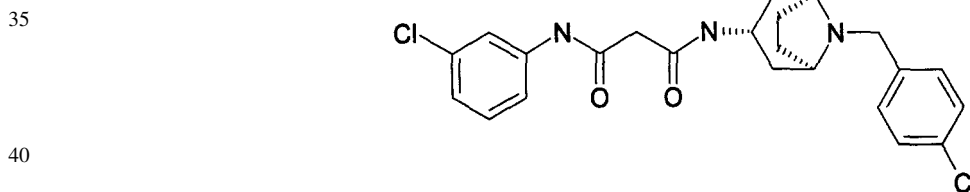


20 Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,15 g, 0,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,1 g, 0,8 mmol) a una solución de ácido 4-{4-cloro-2-[(metilamino)carbonil]fenoxi}butanoico (Intermedio 50) (0,2 g, 0,8 mmol) en diclorometano (28 ml).

25 A la solución obtenida se le añadió (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (0,16 g, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de carbonato potásico, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se recrystalizó en alcohol isopropílico y el sólido obtenido se filtró, se lavó y se secó a vacío, dando el compuesto del título (0,09 g) (rendimiento: 28%).

Ejemplo 4

30 *N*¹-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*³-(3-clorofenil)malonamida

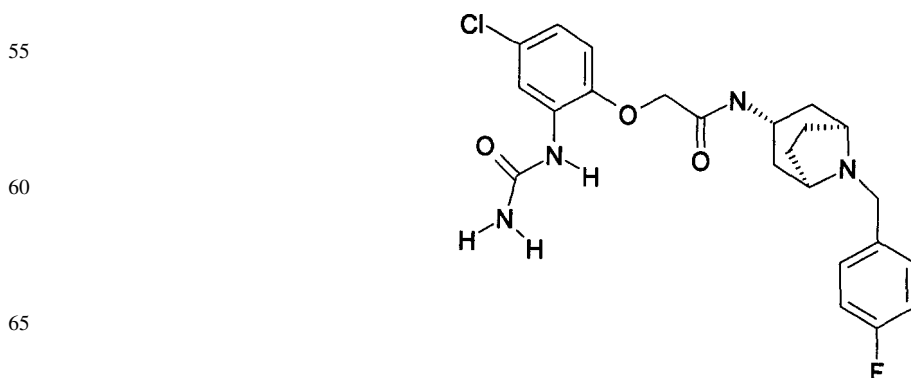


45 Se disolvieron 5-[[3-(3-clorofenil)amino](hidroxi)metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Intermedio 51) (0,11 g, 0,36 mmol) y (3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (Intermedio 11) (0,10 g, 0,4 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h. Se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,09 g) (rendimiento: 57%).

Los compuestos de los ejemplos 5 a 32 se han obtenido usando el procedimiento sintético 2.

Ejemplo 5

2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

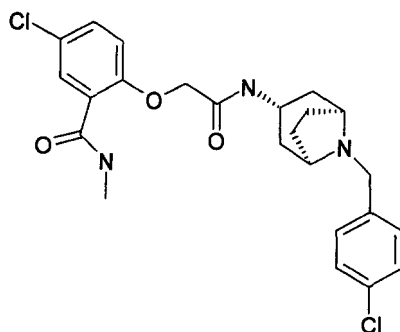


ES 2 277 745 B1

Se añadieron *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea (Intermedio 30) (0,15 g, 0,78 mmol) y carbonato potásico (0,09 g, 0,65 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 14) (0,2 g, 0,65 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 5 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,11 g) (rendimiento: 38%).

Ejemplo 6

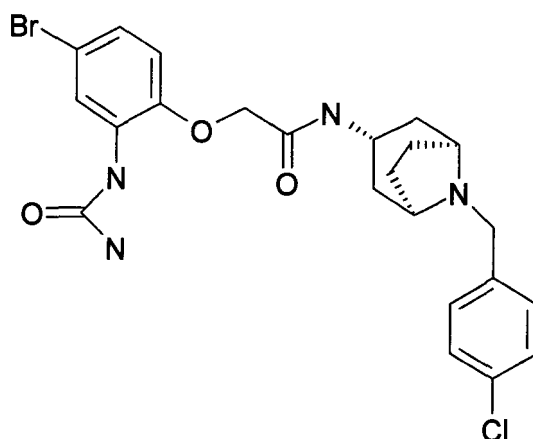
5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-N-metilbenzamida



Se añadieron 5-cloro-2-hidroxi-*N*-metilbenzamida (Intermedio 31) (0,135 g, 0,73 mmol) y carbonato potásico (0,08 g, 0,61 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,2 g, 0,61 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto obtenido se recrystalizó en alcohol isopropílico, dando el compuesto del título (0,046 g) (rendimiento: 16%).

Ejemplo 7

2-(4-bromo-2-ureidofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida



Se añadieron *N*-(5-bromo-2-hidroxifenil)urea (Intermedio 32) (0,085 g, 0,37 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,31 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,31 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,027 g).

ES 2 277 745 B1

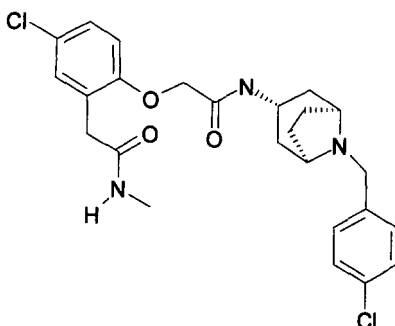
Ejemplo 8

2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N*-metilacetamida

5

10

15



20

25

Se añadieron 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida (Intermedio 33) (0,074 g, 0,37 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,31 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,31 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto obtenido se recrystalizó en diisopropiléter, dando el compuesto del título (0,009 g).

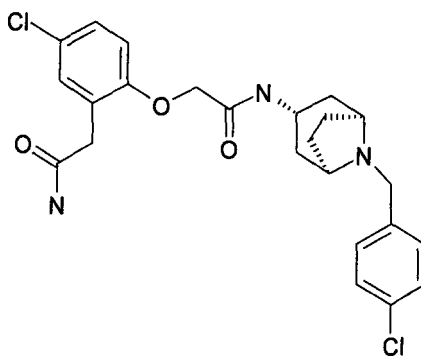
Ejemplo 9

2-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

35

40

45



50

55

Se añadieron 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)acetamida (Intermedio 34) (0,068 g, 0,37 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,31 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,31 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto obtenido se recrystalizó en diisopropiléter y el sólido obtenido no fue el compuesto esperado. El agua madre se concentró a vacío y el residuo obtenido se recrystalizó en etanol, dando el compuesto del título (0,001 g).

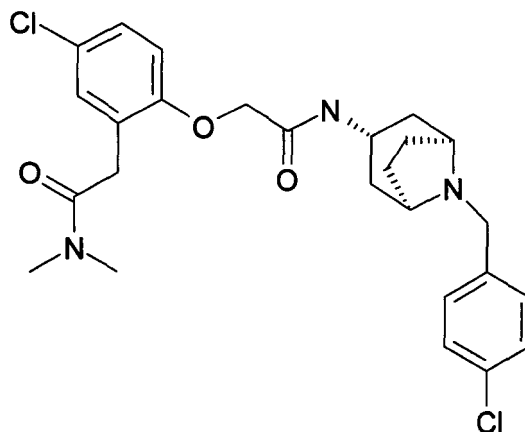
60

65

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 10

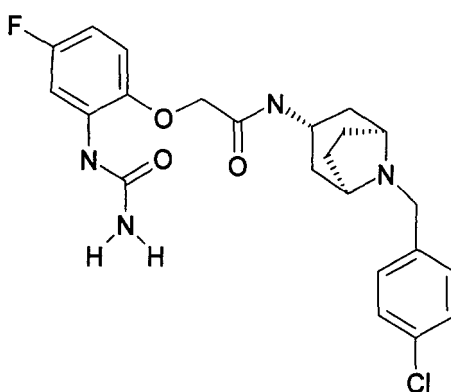
2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N,N*-dimetilacetamida



Se añadieron 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilacetamida (Intermedio 35) (0,079 g, 0,37 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,31 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,31 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,062 g).

Ejemplo 11

N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-2-(4-fluoro-2-ureidofenoxi)acetamida



Se añadieron *N*-(5-fluoro-2-hidroxifenil)urea (Intermedio 36) (0,063 g, 0,37 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,31 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,31 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto obtenido se recrystalizó en diisopropiléter, dando el compuesto del título (0,029 g).

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 12

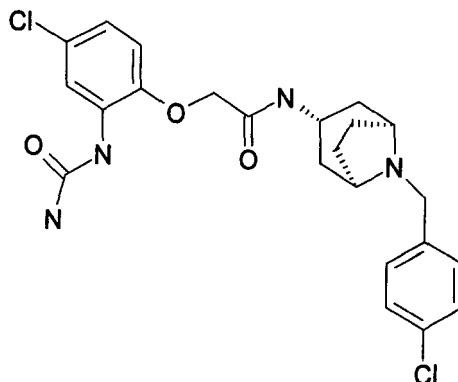
2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5

10

15

20



25

Se añadieron *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea (Intermedio 30) (1,05 g, 5,6 mmol) y carbonato potásico (0,61 g, 4,6 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (1,5 g, 4,6 mmol) en dimetilformamida (35 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 6 h y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,71 g) (rendimiento: 33%).

30

Ejemplo 13

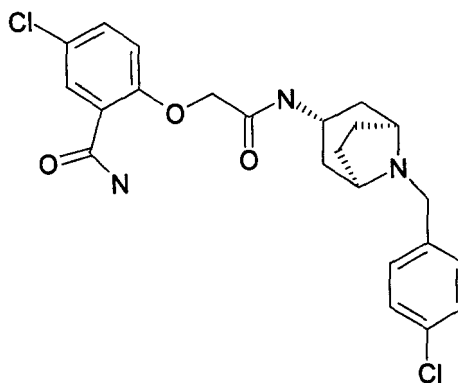
5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida

35

40

45

50



55

Se añadieron 5-cloro-2-hidroxibenzamida (0,125 g, 0,73 mmol) y carbonato potásico (0,081 g, 0,61 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,2 g, 0,61 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 5 h y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se recrystalizó en alcohol isopropílico, dando el compuesto del título (0,032 g).

60

65

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 14

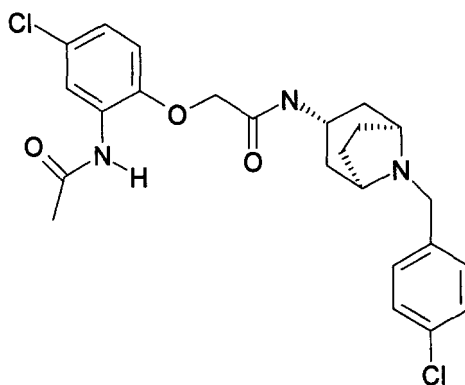
2-(2-acetamido-4-clorofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5

10

15

20



25

Se añadieron *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)acetamida (Intermedio 37) (0,14 g, 0,76 mmol) y carbonato potásico (0,081 g, 0,61 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,2 g, 0,61 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 5 h y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,050 g).

30

Ejemplo 15

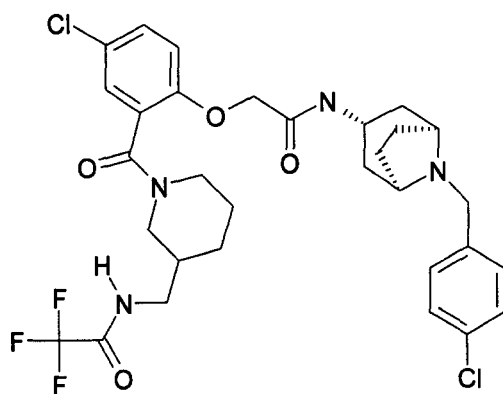
N-((1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida

35

40

45

50



55

Se añadieron *N*-{[1-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 38) (0,5 g, 1,4 mmol) y carbonato potásico (0,16 g, 1,1 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,37 g, 1,1 mmol) en dimetilformamida (15 ml). La suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,29 g).

60

65

Ejemplo 16

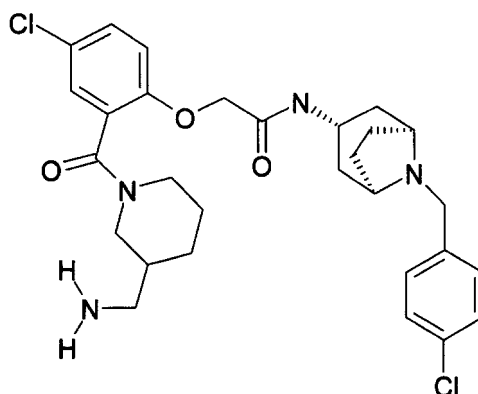
2-(2-(3-(aminometil)piperidina-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5

10

15

20



25

Se disolvió *N*-((1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 15) (0,29 g, 0,44 mmol) en metanol (8 ml) y se le añadió una solución de carbonato potásico (0,13 g, 0,9 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró a vacío y se añadieron diclorometano y agua. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo obtenido dio el compuesto del título (0,140 g).

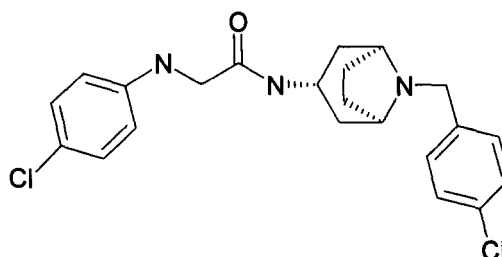
30

Ejemplo 17

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenilamino)acetamida

35

40



45

Se añadieron (4-clorofenil)amina (0,13 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La suspensión obtenida se agitó a 60°C durante 42 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,04 g).

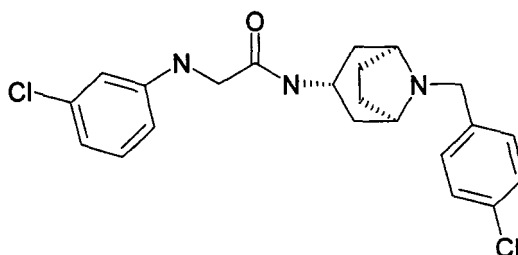
50

Ejemplo 18

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenilamino)acetamida

55

60



65

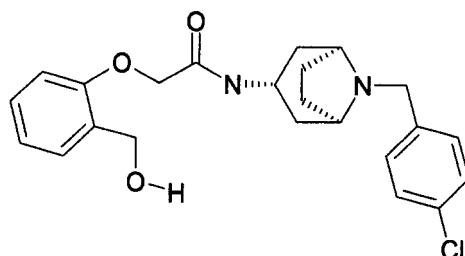
Se añadieron (3-clorofenil)amina (0,13 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La suspensión obtenida se agitó a 60°C durante 42 h. La mezcla de reacción se vertió en

ES 2 277 745 B1

agua/hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,02 g).

Ejemplo 19

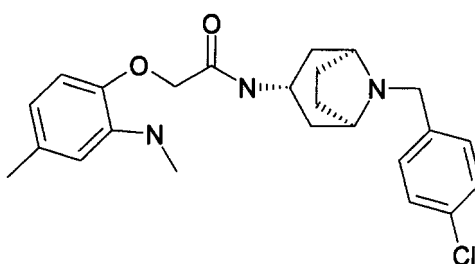
5 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(hidroximetil)fenoxi)acetamida



10 Se añadieron 2-(hidroximetil)fenol (0,12 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La suspensión obtenida se agitó a 60°C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,04 g).

Ejemplo 20

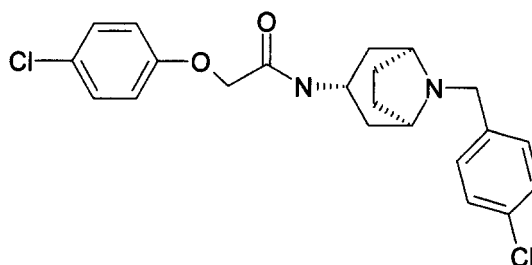
25 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-(metilamino)fenoxi)acetamida



30 Se añadieron 4-metil-2-(metilamino)fenol (Intermedio 39) (0,14 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,02 g).

Ejemplo 21

45 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida



50 Se añadieron 4-clorobenol (0,13 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,06 g).

ES 2 277 745 B1

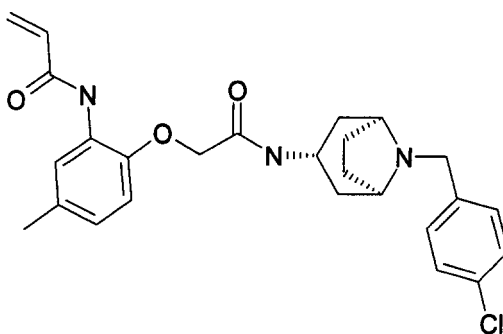
Ejemplo 22

N-(2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-5-metilfenil)acrilamida

5

10

15



20 Se añadieron *N*-(2-hidroxi-5-metilfenil)acrilamida (Intermedio 40) (0,18 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,09 g).

25

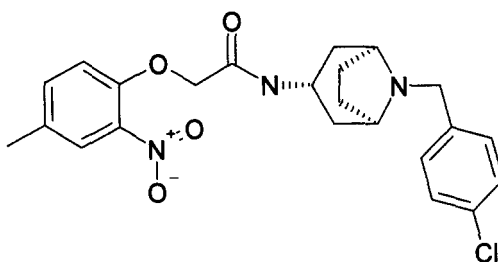
Ejemplo 23

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-nitrofenoxi)acetamida

30

35

40



45 Se añadieron 4-metil-2-nitrofenol (0,15 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,02 g).

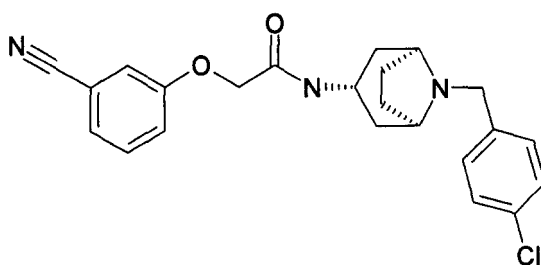
Ejemplo 24

50

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-cianofenoxi)acetamida

55

60



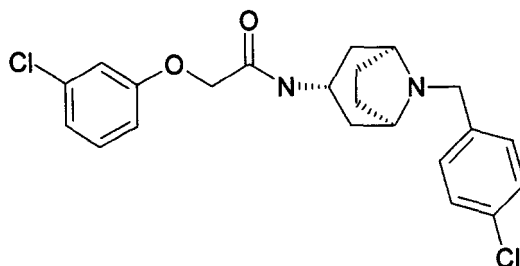
65 Se añadieron 3-hidroxibenzonitrilo (0,12 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante

ES 2 277 745 B1

una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,07 g).

5 Ejemplo 25

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida



10

15

20

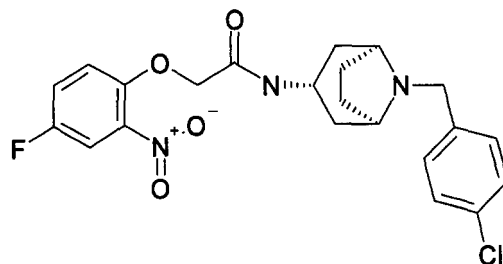
25

Se añadieron 3-clorofenol (0,13 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,07 g).

Ejemplo 26

30

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)acetamida



35

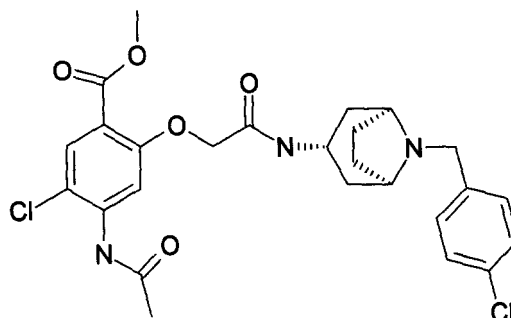
40

Se añadieron 4-fluoro-2-nitrofenol (0,16 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,007 g).

50 Ejemplo 27

4-acetamido-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

55



60

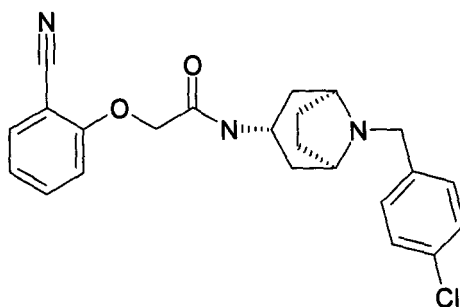
65

ES 2 277 745 B1

Se añadieron 4-(acetilamino)-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 41) (0,24 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,06 g).

Ejemplo 28

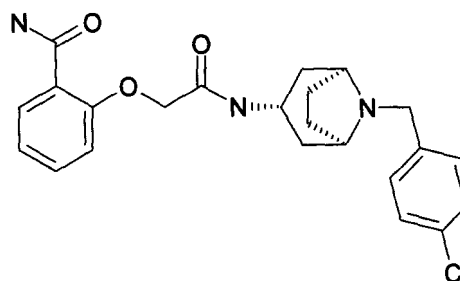
N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-2-(2-cianofenoxi)acetamida



Se añadieron 2-hidroxibenzonitrilo (0,12 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,008 g).

Ejemplo 29

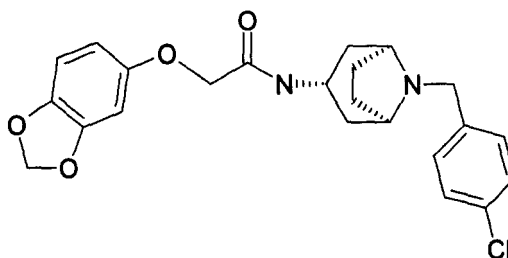
2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida



Se añadieron salicilamida (0,14 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,08 g).

Ejemplo 30

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetamida

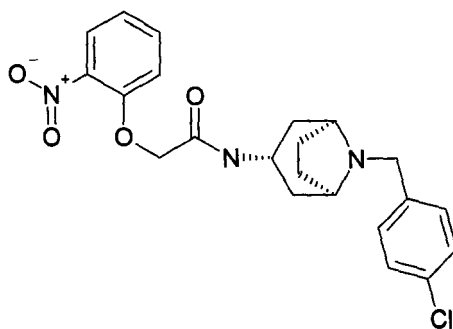


ES 2 277 745 B1

Se añadieron 1,3-benzodioxol-5-ol (0,14 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,07 g).

Ejemplo 31

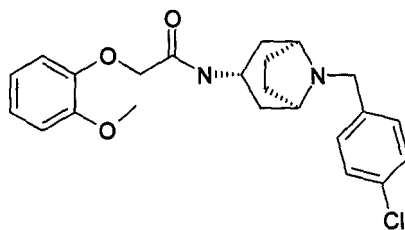
N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il]-2-(2-nitrofenoxi)acetamida



Se añadieron 2-nitrofenol (0,14 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,006 g).

Ejemplo 32

N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-2-(2-metoxifenoxi)acetamida



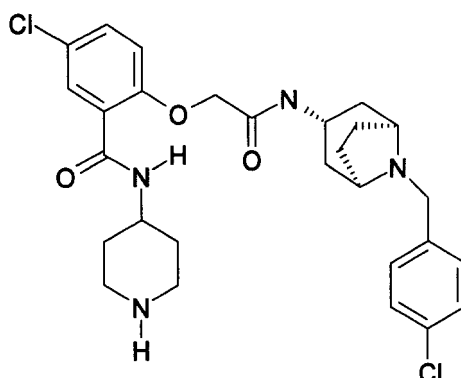
Se añadieron 2-metoxifenol (0,12 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 15) (0,1 g, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La purificación usando una columna de intercambio de iones SCX dio el compuesto del título (0,07 g).

Los compuestos de los ejemplos 33 a 46 se han obtenido usando el procedimiento sintético 3.

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 33

5-*cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-N-(piperidin-4-il)benzamida*

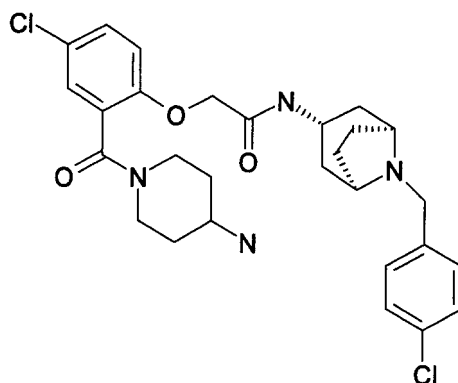


Se lavó ácido PS-5-*cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico* IRORI (Ejemplo 37) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se engrosó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida y se filtró. A la resina se le añadió una solución de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,08 g, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) en 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente y se le añadió hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,14 g, 0,38 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, 1:1 de diclorometano/dimetilformamida y, de nuevo, la resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 24 h. La resina se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 x), (dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, 1:1 de agua/metanol, metanol) (2 x), diclorometano (1 x).

Se añadió una solución de ácido trifluoroacético/agua (95:5) (2 ml) a PS-5-*cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-N-(piperidin-4-il)benzamida* (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó con ácido trifluoroacético/agua (95:5) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato potásico. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,002 g).

Ejemplo 34

2-(2-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida



Se lavó ácido PS-5-*cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico* IRORI (Ejemplo 37) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol), se engrosó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida y se filtró. A la resina se le añadió una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,08 g, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) en 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente y se le añadió hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,14 g, 0,38 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, 1:1 de diclorometano/dimetilformamida y, de nuevo, la resina se trató por segunda vez en las condiciones

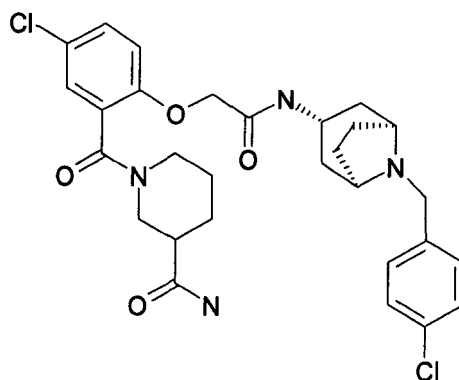
ES 2 277 745 B1

anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 24 h. La resina se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 x), (dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1:1 de agua/metanol, metanol) (2 x) y diclorometano (1 x).

5 Se añadió una solución de ácido trifluoroacético/agua (95:5) (2 ml) a PS-2-(2-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó con ácido trifluoroacético/agua (95:5) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato potásico. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,003 g).

Ejemplo 35

15 *1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidina-3-carboxamida*

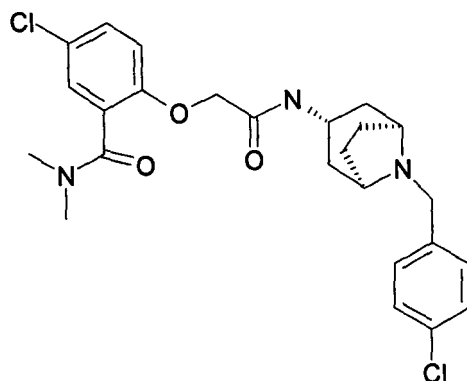


20 Se lavó ácido PS-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico IRORI (Ejemplo 37) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol), se engrosó con tetrahidrofurano y se filtró. A la resina se le añadió una solución de piperidina-3-carboxamida (0,13 g, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente y se le añadió hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,14 g, 0,38 mmol). Se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La resina se lavó con tetrahidrofurano (1 x), dimetilformamida (2 x), diclorometano (2 x), metanol (2 x) y 1:1 de tetrahidrofurano/metanol (1 x).

45 Se añadió una solución de ácido trifluoroacético/agua (95:5) (1,5 ml) a PS-1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidina-3-carboxamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó con ácido trifluoroacético/agua (95:5) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato potásico. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

Ejemplo 36

50 *5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilbenzamida*



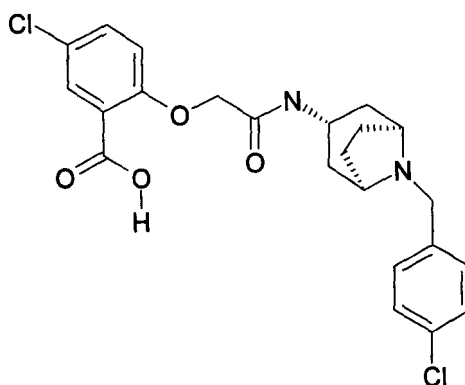
ES 2 277 745 B1

Se lavó ácido PS-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico IRORI (Ejemplo 37) (0,15 g, carga: 1 mmol/g, 0,15 mmol), se engrosó con tetrahidrofurano y se filtró. A la resina se le añadió una solución de dimetilamina (0,3 ml, 0,6 mmol) y diisopropilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente y se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,22 g, 0,6 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó con metanol (2 x), metanol/agua (1:1) (1 x), una solución acuosa al 5% de carbonato potásico (2 x), metanol/agua (1:1) (2 x), metanol (2 x) y tetrahidrofurano (1 x).

Se añadió una solución de ácido trifluoroacético/agua (95:5) (2 ml) a PS-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilbenzamida (0,15 g, carga: 1 mmol/g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó con ácido trifluoroacético/agua (95:5) y el filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,008 g).

Ejemplo 37

Ácido 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico

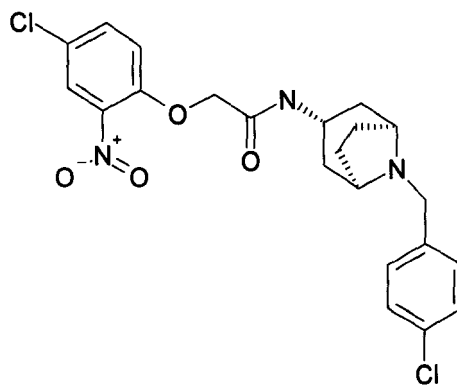


Se suspendió 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de PS-metilo (Ejemplo 39) (1,0 g, carga: 1 mmol/g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió trimetilsilanoato potásico (0,33 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y la resina se lavó con ácido acético/metano (1:1) (3 x), metanol/agua (1:1) (1 x), metanol (2 x) y diclorometano (3 x).

Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a ácido PS-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico (0,050 g, carga: 1 mmol/g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

Ejemplo 38

2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida



Se lavó PS-2-bromo-N-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (Intermedio 23) (1,0 g, carga: 1 mmol/g, 1 mmol) con una solución 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP). A la resina se le añadió una solución de 4-cloro-2-nitrofenol (1,06 g, 6,10 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,7 ml, 4,7 mmol) en 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se filtró y la resina se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La resina se trató

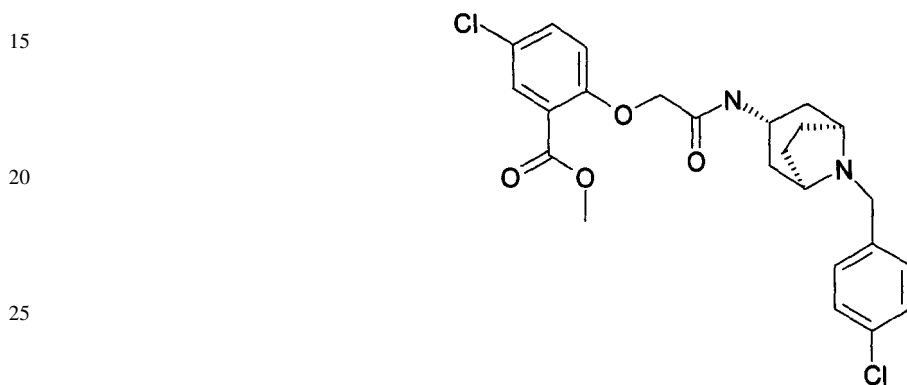
ES 2 277 745 B1

por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 7 h. Se filtró y se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (2 x), diclorometano (2 x), metanol (2 x), diclorometano (2 x), metanol (2 x) y éter dietílico (1 x).

- 5 Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,065 g, carga: 1 mmol/g, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,006 g).

10 Ejemplo 39

5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

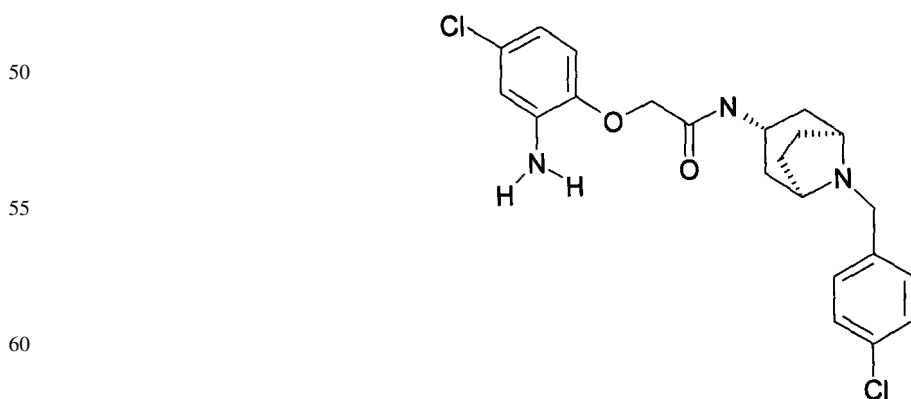


- 30 Se lavó PS-2-bromo-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)acetamida (Intermedio 23) (1,0 g, carga: 1 mmol/g, 1 mmol) con una solución 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP). A la resina se le añadió una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,15 g, 6,16 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,7 ml, 4,7 mmol) en 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y la resina se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP).
- 35 La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 48 h. Se filtró y se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (2 x), diclorometano (2 x), metanol (2 x), diclorometano (2 x) y tetrahidrofurano (1 x).

- 40 Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de PS-metilo (0,05 g, carga: 1 mmol/g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,003 g).

45 Ejemplo 40

2-(2-amino-4-clorofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida



- 65 Se suspendió PS-2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 38) (1,0 g, carga: 1 mmol/g, 1 mmol) en una solución 3 M de cloruro de estaño dihidrato en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Se filtró y se lavó con 1-metil-2-pirrolidinona (2 x), dimetilformamida (2 x), diclorometano (2 x), metanol (1 x), diclorometano (1 x), metanol (1 x) y éter dietílico (2 x). La resina se secó a vacío a 35°C.

ES 2 277 745 B1

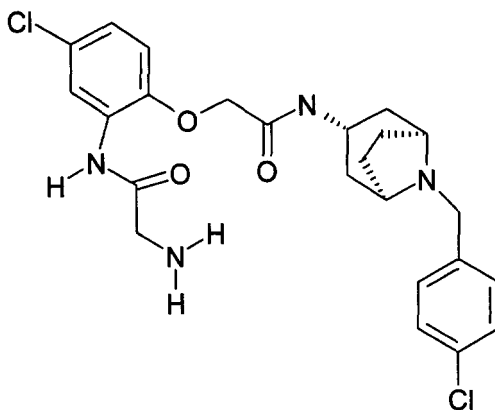
Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,05 g, carga: 1 mmol/g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,002 g).

5

Ejemplo 41

2-amino-*N*-((5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)acetamida

10



15

20

25

30

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) en una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (0,042 g, 0,24 mmol), diisopropiletilamina (0,062 g, 0,48 mmol) y hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,087 g, 0,23 mmol) en 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, éter dietílico y metanol. Se secó y se obtuvo 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilamino)-2-oxoetilcarbamato de PS-*tert*-butilo.

35

40

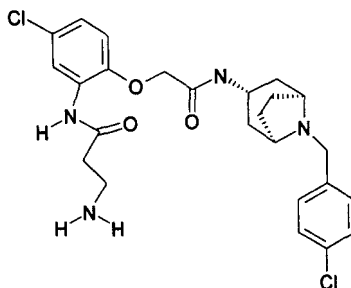
Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilamino)-2-oxoetilcarbamato de PS-*tert*-butilo (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

Ejemplo 42

45

3-amino-*N*-((5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)propanamida

50



55

60

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) en una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-beta-alanina (0,045 g, 0,24 mmol), diisopropiletilamina (0,062 g, 0,48 mmol) y hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,087 g, 0,23 mmol) en 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, éter dietílico y metanol. Se secó y se obtuvo 3-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilamino)-3-oxopropilcarbamato de PS-*tert*-butilo.

65

ES 2 277 745 B1

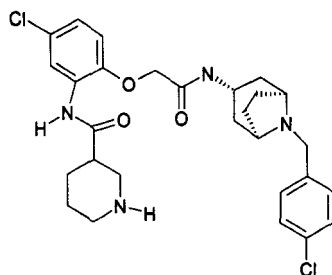
Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a 3-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilamino)-3-oxopropilcarbamato de PS-*tert*-butilo (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

5

Ejemplo 43

N-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)piperidina-3-carboxamida

10



15

20

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) en una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico (0,055 g, 0,24 mmol), diisopropiletilamina (0,062 g, 0,48 mmol) y hexafluoro-fosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,087 g, 0,23 mmol) en 1:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con 1:1 de diclorometano/dimetilformamida, diclorometano, éter dietílico, metanol, diclorometano, éter dietílico y metanol. Se secó y se obtuvo 3-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de PS-*tert*-butilo.

25

30

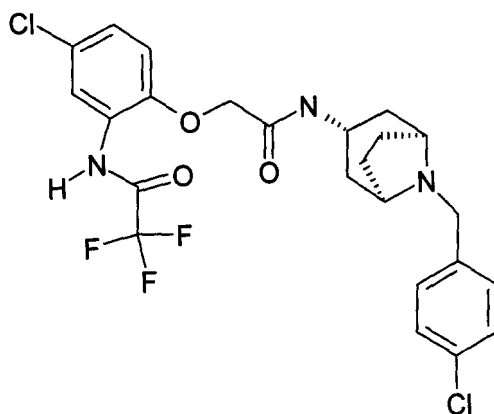
Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a 3-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de PS-*tert*-butilo (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

35

Ejemplo 44

N-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

40



45

50

55

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) en una solución de anhídrido trifluoroacético (0,050 g, 0,24 mmol) y piridina (0,038 g, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó con diclorometano.

60

Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,004 g).

65

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 45

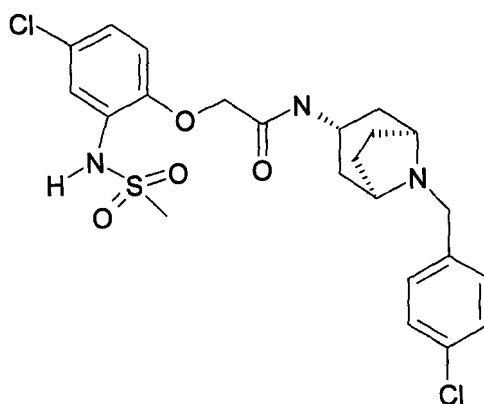
2-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

5

10

15

20



25

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) en una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,055 g, 0,48 mmol) y piridina (0,038 g, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó con diclorometano.

30

Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-2-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,002 g).

Ejemplo 46

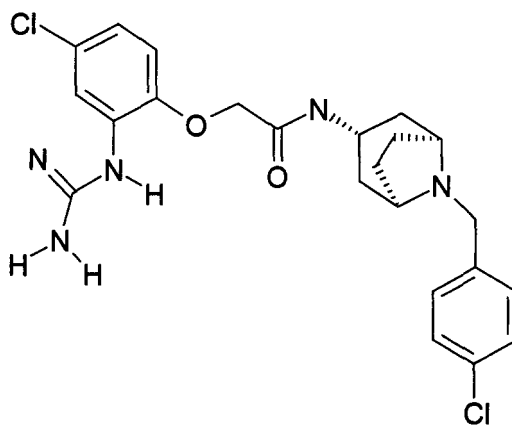
2-(4-cloro-2-guanidinofenoxi)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

35

40

45

50



55

Se suspendió PS-2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (Ejemplo 40) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) en dicloroetano (2 ml). Se añadió *N,N'*-di-BOC-1H-pirazol-1-carboxamida (0,06 g, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con dicloroetano y la resina se trató una segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 48 h. Se filtró y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol, diclorometano, metanol, diclorometano.

60

Se añadió una solución 95:5 de ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-2-(4-cloro-2-guanidinofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado obtenido se separó: filtrado 1.

65

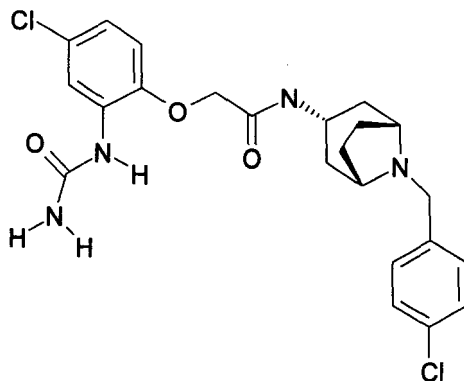
A la resina se le añadieron 2 ml más de 95:1 de ácido trifluoroacético/agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtró y se lavó con 95:1 de ácido trifluoroacético/agua. El filtrado obtenido se añadió al filtrado 1 y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,001 g).

ES 2 277 745 B1

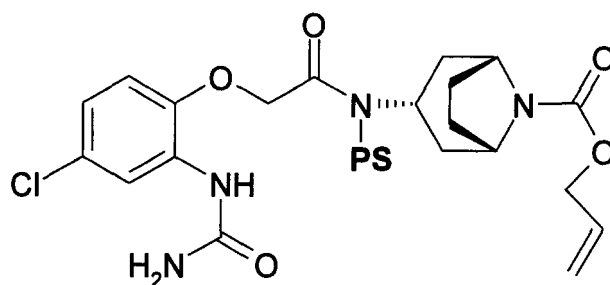
El compuesto del ejemplo 47 se ha obtenido usando el procedimiento sintético 4.

Ejemplo 47

5 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida

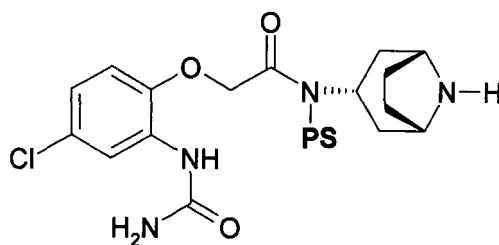


a) (3-exo)-3-[(2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi)acetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



Se lavó (3-exo)-3-[(bromoacetil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 25) (0,2 g, carga: 1 mmol/g, 0,2 mmol) y se engrosó con una solución 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP). A la resina se le añadió una solución de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea (0,229 g, 1,22 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 ml, 0,94 mmol) en 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (2 ml). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 5 días. Se filtró y se lavó con 1:1 de dimetilsulfóxido/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1 x), diclorometano (1 x), metanol (1 x) y diclorometano (2 x). La resina se secó a vacío y se obtuvo el compuesto del título.

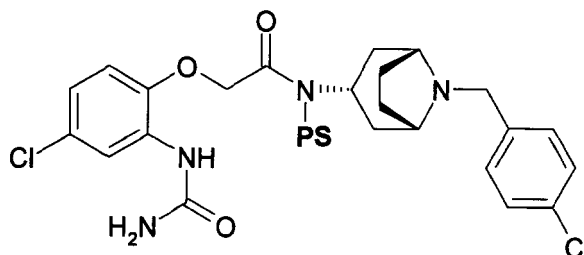
b) PS-2-[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]-N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida



Se lavó (3-exo)-3-[(2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi)acetil)amino]azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,2 g, carga: 1 mmol/g, 0,2 mmol) se engrosó con diclorometano. A la resina se le añadieron una solución dimetilaminoborano (0,47 g) en diclorometano (4 ml) y una solución *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0,023 g) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con diclorometano. resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con diclorometano (3 x), una solución al 0,2% de ácido trifluoroacético en diclorometano (x), diclorometano (3 x), una solución al 5% de diisopropiletilamina en diclorometano (x), una solución de 9:1 de dioxano/agua (2 x), metanol (3 x), dimetilformamida (3 x diclorometano (3 x)). La resina se secó a vacío y se obtuvo el compuesto del título.

ES 2 277 745 B1

c) *PS-2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida*



Se lavó PS-2-{2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi}-N-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (0,2 g, carga: 1 mmol/g, 0,2 mmol) y se engrosó con dimetilformamida. A la resina se le añadieron una solución de 4-clorobenzaldehído (0,56 g, 4 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y una solución al 0,4% de ácido acético en dimetilformamida (0,87 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (0,74 g, 3,49 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío y se obtuvo el compuesto del título.

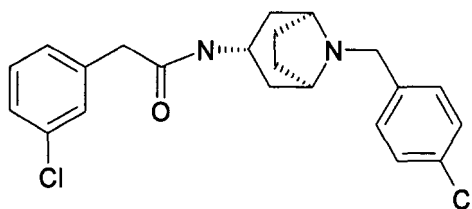
d) *Escisión de la resina*

Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,2 g, carga: 1 mmol/g, 0,2 mmol), previamente se lavó y se engrosó con diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-N-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida (0,009 g).

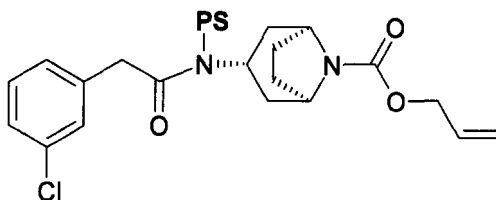
Los compuestos de los ejemplos 48 y 49 se han obtenido usando el procedimiento sintético 5.

Ejemplo 48

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida



a) *(3-endo)-3-[[3-(3-clorofenil)acetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo*

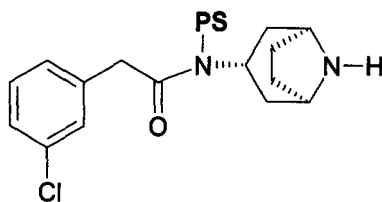


Se lavó (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 7) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) con diclorometano. Se añadieron una solución 0,5 M de ácido (3-clorofenil)acético en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se filtró y se lavó con diclorometano. De nuevo, se añadieron una solución 0,5 M de ácido (3-clorofenil)acético en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

ES 2 277 745 B1

b) *PS-N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(3-clorofenil)acetamida*

5



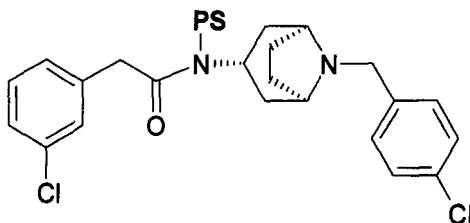
10

15 Se lavó (3-endo)-3-[[3-(3-clorofenil)acetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. A la resina se le añadieron una solución 2 M de dimetilamino-
borano en diclorometano (2 ml) y una solución 0,01 M de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio en diclorometano (1 ml). La
mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató
por segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con diclorometano (3 x), una solución al 0,2% de
ácido trifluoroacético en diclorometano (2 x), diclorometano (3 x), una solución al 5% de diisopropiletamina en di-
clorometano (2 x), una solución de 9:1 de dioxano/agua (2 x), metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano
(3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

20

c) *PS-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida*

25



30

35 Se lavó PS-N-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con dimetilformamida. A la resina se le añadieron una solución 2 M de 4-clorobenzaldehído en dimetilfor-
mamida (1 ml) y una solución al 0,4% de ácido acético en dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 1 h. Se añadió una solución 1 M de triacetoxiborohidruro sódico en dimetilformamida (2 ml) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3
x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

40

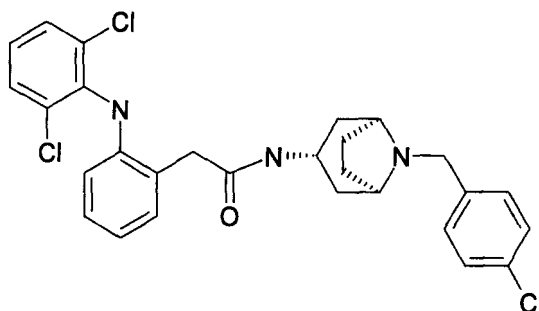
d) *Escisión de la resina*

45 Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-N-((3-endo)-8-(4-clo-
robencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) previamente se
lavó y se engrosó con diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se
lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando N-((3-endo)-
8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (0,043 g).

Ejemplo 49

50 *N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida*

55



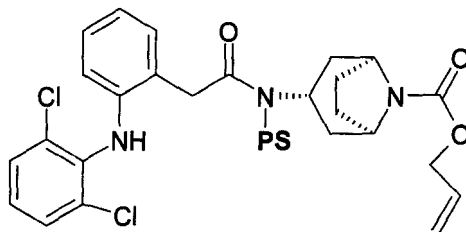
60

65

a) (3-endo)-3-[(2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil)acetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

5

10



15

20

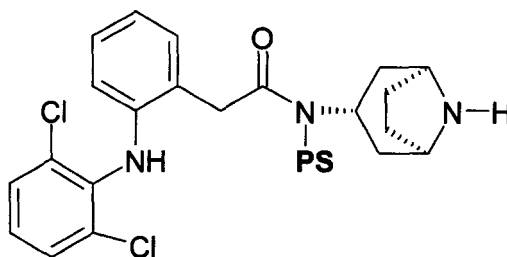
Se lavó (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 7) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) con diclorometano. Se añadieron una solución 0,5 M de ácido {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se filtró y se lavó con diclorometano. De nuevo, se añadieron una solución 0,5 M de ácido {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

b) PS-*N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetamida

25

30

35



40

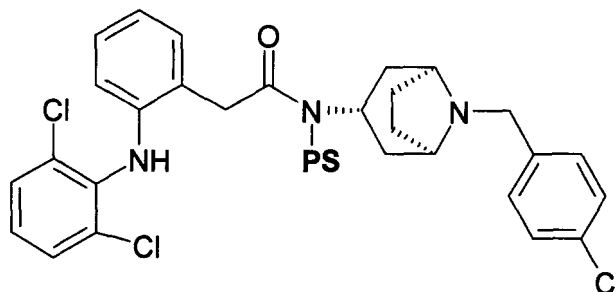
Se lavó (3-endo)-3-[(2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil)acetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. A la resina se le añadieron una solución 2 M de dimetilaminoborano en diclorometano (2 ml) y una solución 0,01 M de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con diclorometano (3 x), una solución al 0,2% de ácido trifluoroacético en diclorometano (2 x), diclorometano (3 x), una solución al 5% de diisopropiletilamina en diclorometano (2 x), una solución de 9:1 de dioxano/agua (2 x), metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

45

c) PS-*N*-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida

50

55



60

65

Se lavó PS-*N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con dimetilformamida. A la resina se le añadieron una solución 2 M de 4-clorobenzaldehído en dimetilformamida (1 ml) y una solución al 0,4% de ácido acético en dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución 1 M de triacetoxiborohidruro sódico en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

ES 2 277 745 B1

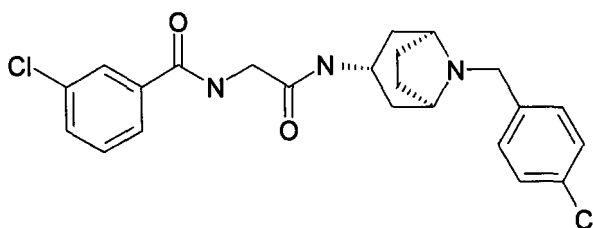
d) Escisión de la resina

Se añadió una solución 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua (2 ml) a PS-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol), previamente se lavó y se engrosó con diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró y la resina se lavó con 50:50:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético/agua. El filtrado se concentró a vacío, dando *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida (0,012 g).

Los compuestos de los ejemplos 50 a 55 se han obtenido usando el procedimiento sintético 6.

Ejemplo 50

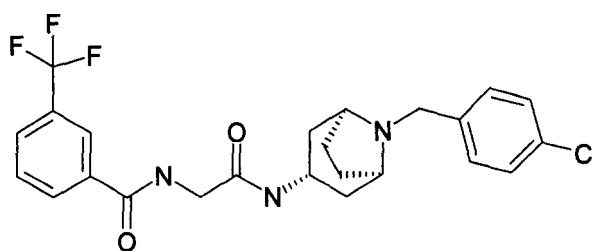
3-cloro-*N*-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida



Se disolvieron ácido 3-clorobenzoico (0,61 g, 3,9 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,53 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,75 g, 5,5 mmol) en diclorometano (140 ml). Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (Intermedio 17) (1,0 g, 3,2 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico. La fase acuosa de hidrogenosulfato sódico se basificó con carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico y el sólido obtenido se filtró y se secó, dando el compuesto del título (0,88 g) (rendimiento: 62%).

Ejemplo 51

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

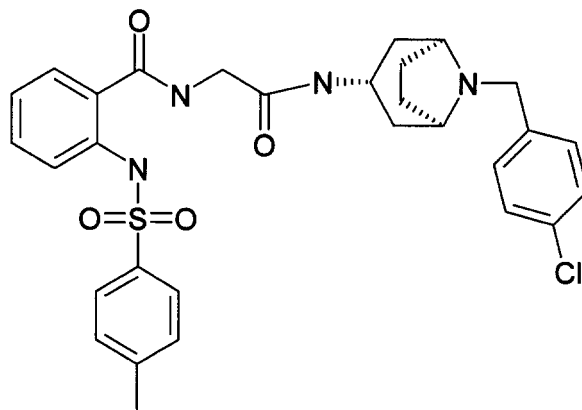


Se disolvieron ácido 3-trifluorometilbenzoico (0,19 g, 1,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,19 g, 1,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,13 g, 1,0 mmol) en diclorometano (35 ml). Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (Intermedio 17) (0,25 g, 0,81 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,23 g).

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 52

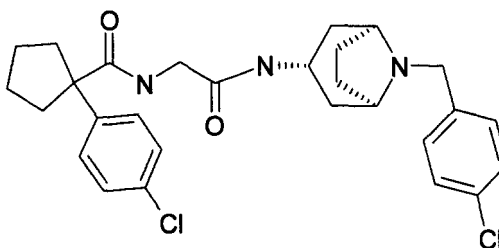
N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida



Se disolvieron ácido 2-[[4-metilfenil]sulfonil]amino}benzoico (0,045 g, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,029 g, 0,15 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,021 g, 0,15 mmol) en diclorometano (6 ml). Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (Intermedio 17) (0,04 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,037 g).

Ejemplo 53

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxamida



Se disolvieron *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (0,040 g, 0,13 mmol) y cloruro de 1-(4-clorofenil)ciclopentanocarbonilo (0,032 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió trietilamina (0,013 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,045 g).

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 54

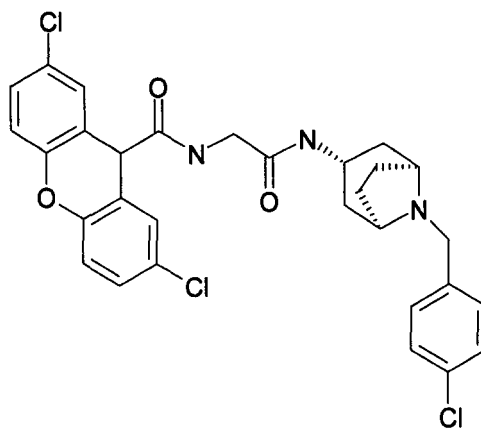
2,7-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida

5

10

15

20



25

30

Una solución de ácido 2,7-dicloro-9*H*-xanteno-9-carboxílico (Intermedio 42) (0,094 g, 0,38 mmol) y *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI) (0,093 g, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (Intermedio 17) (0,1 g, 0,32 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,004 g, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título (0,038 g).

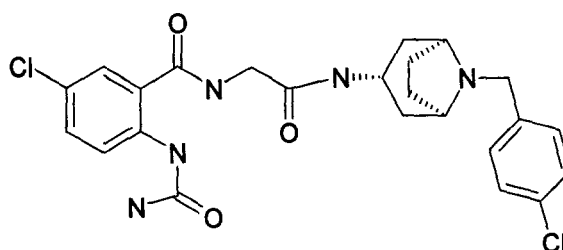
Ejemplo 55

5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-ureidobenzamida

35

40

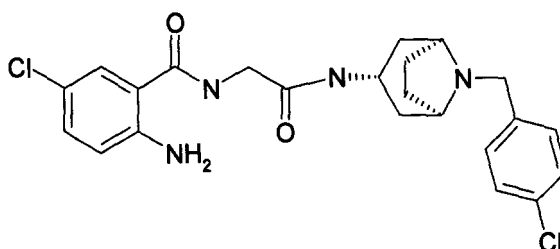
45



a) 2-amino-5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

50

55



60

65

Se disolvieron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (0,134 g, 0,78 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,150 g, 0,78 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) (0,11 g, 0,78 mmol) en diclorometano (25 ml). Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]glicinamida (Intermedio 17) (0,2 g, 0,65 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,23 g).

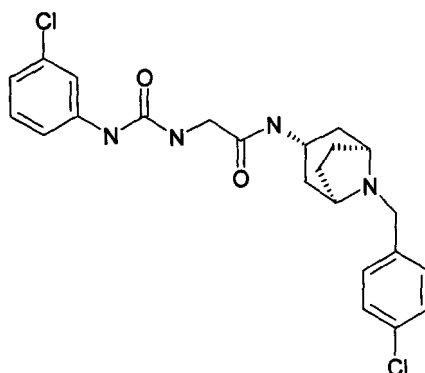
ES 2 277 745 B1

b) Se añadió 2-amino-5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil) benzamida (0,101 g, 0,22 mmol) a una solución de ácido acético (0,5 ml) en agua (1 ml). Se añadió gota a gota una solución de cianato potásico (0,018 g, 0,22 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato potásico se añadió para alcanzar pH = 8. Se añadió acetato de etilo y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Durante la concentración a vacío se observó un precipitado. Se filtró, se lavó y se secó a vacío, dando 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-ureidobenzamida (0,048 g) (rendimiento: 44%).

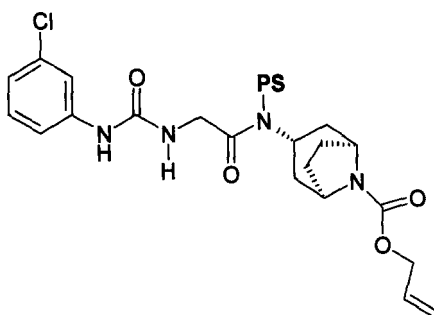
10 Los compuestos de los ejemplos 56 a 103 se han obtenido usando el procedimiento sintético 7.

Ejemplo 56

15 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida

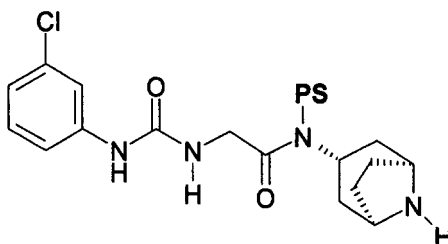


20 a) (3-endo)-3-[(*N*-[(3-clorofenil)amino]carbonil]glicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



25 Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,08 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,104 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución de isocianato de 3-clorofenilo (0,253 ml, 2,1 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

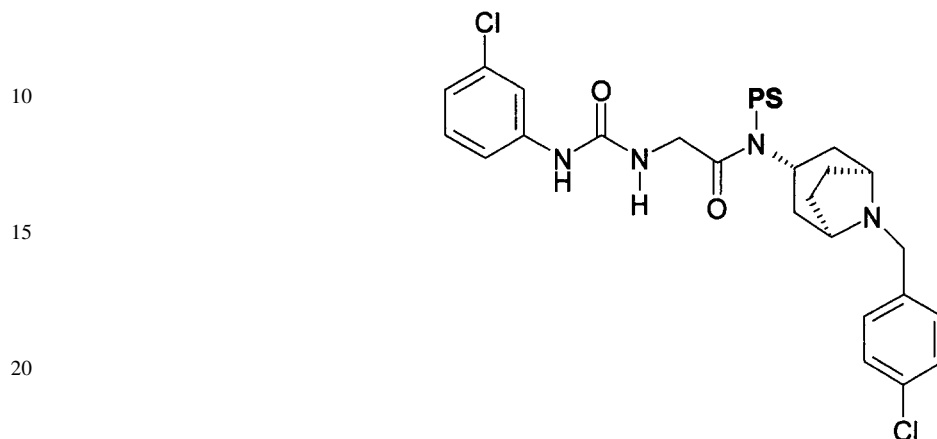
30 b) *PS-N*¹-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*²-[(3-clorofenil)amino]glicinamida



ES 2 277 745 B1

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-endo)-3-[(N-[[3-clorofenil]amino]carbonil]glicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la desprotección aloc (aliloxycarbonilo).

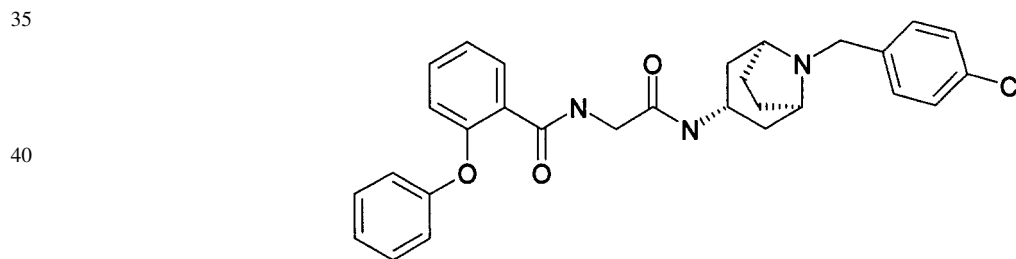
5 c) *PS-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida*



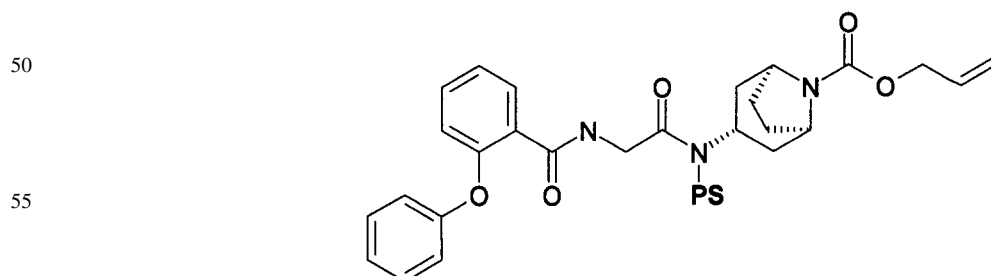
25 El compuesto del título se obtuvo a partir de $PS-N^1$ -[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]- N^2 -{[(3-clorofenil)amino]carbonil}glicinamida siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la aminación reductora. La escisión de la resina se realizó siguiendo el procedimiento descrito en el mismo ejemplo y una cromatografía de fase inversa dio *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida (0,005 g).

30 Ejemplo 57

N-2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-fenoxibenzamida



45 a) (3-endo)-3-[[*N*-(2-fenoxibenzoil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



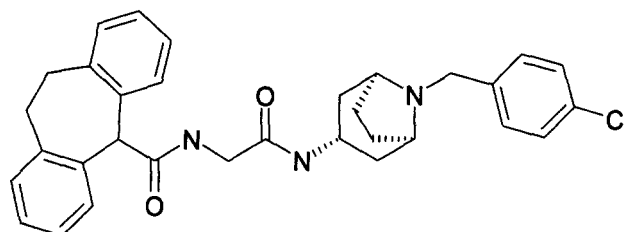
60 Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución 0,5 M de ácido 2-fenoxibenzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). Se añadió una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató de nuevo con una solución 0,5 M de ácido 2-fenoxibenzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

ES 2 277 745 B1

b) La posterior desprotección aloc (aliloxycarbonilo) de (3-endo)-3- $\{[N-(2\text{-fenoxibenzoil})\text{glicil}]\text{amino}\}$ -8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo, la aminación reductora con 4-clorobenzaldehído y la escisión final se realizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 48, dando *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-fenoxibenzamida (0,039 g).

Ejemplo 58

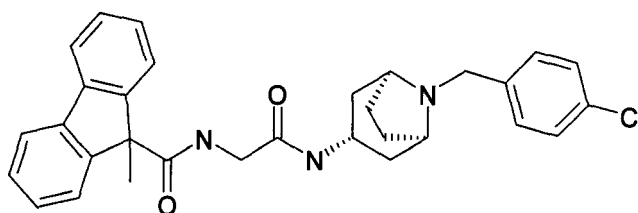
N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino)-2-oxoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carboxamida



A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se realizó el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]azuleno-5-carboxílico para obtener el compuesto del título (0,037 g).

Ejemplo 59

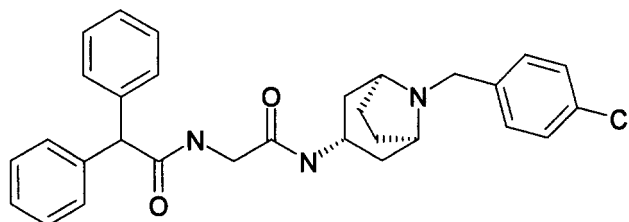
N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9H-fluoreno-9-carboxamida



A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico para obtener el compuesto del título (0,034 g).

Ejemplo 60

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2,2-difenilacetamida



A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo C0074B09. En este caso se usó ácido difenilacético para obtener el compuesto del título (0,038 g).

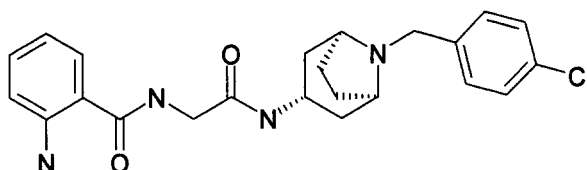
ES 2 277 745 B1

Ejemplo 61

2-amino-N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

5

10



15

A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-benzoico para obtener el compuesto del título (0,033 g).

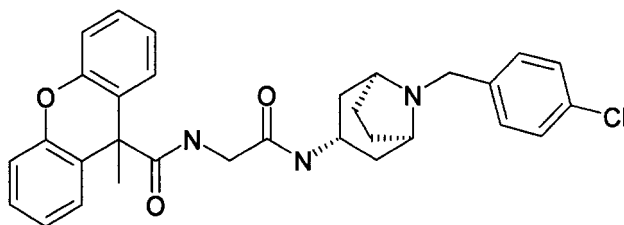
Ejemplo 62

20

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9H-xanteno-9-carboxamida

25

30



35

A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxílico para obtener el compuesto del título (0,031 g).

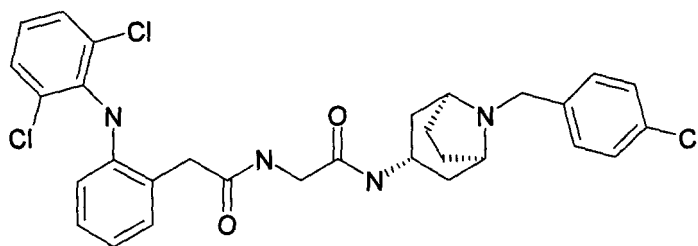
Ejemplo 63

40

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamido)acetamida

45

50



55

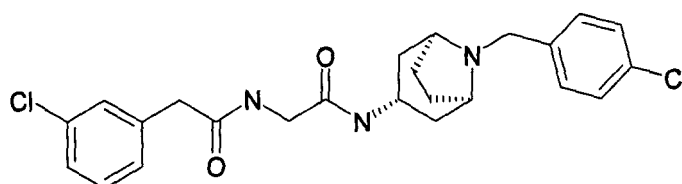
A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético para obtener el compuesto del título (0,007 g).

Ejemplo 64

60

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)acetamida

65



ES 2 277 745 B1

A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido (3-clorofenil)acético para obtener el compuesto del título (0,034 g).

5 Ejemplo 65

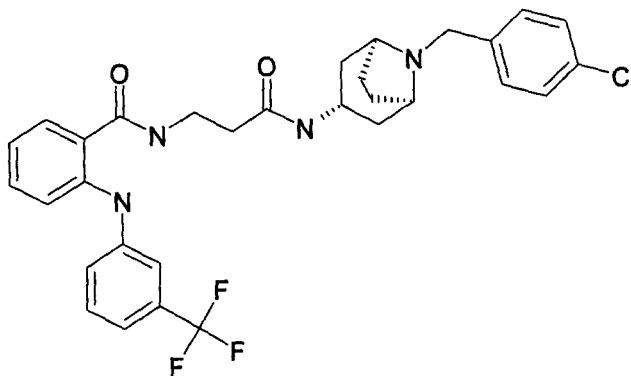
N-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) benzamida

10

15

20

25

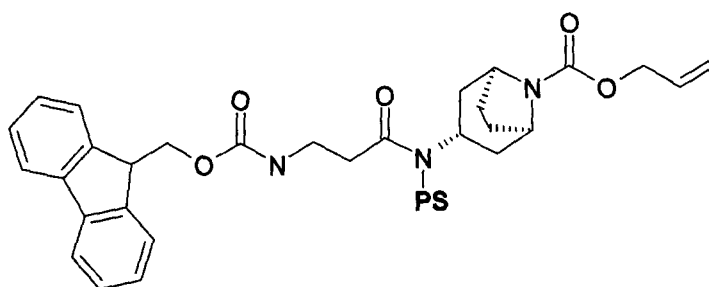


30

a) (3-endo)-3-({*N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

35

40



45

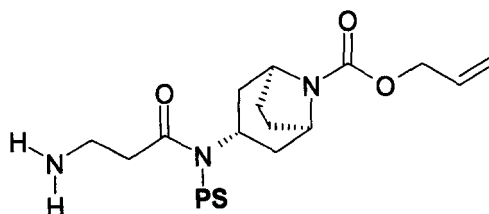
Se lavó (3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y se le añadieron *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina (0,31 g, 1 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). A la mezcla se le añadió una solución 0,6 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en tetrahidrofurano (2 ml). Se agitó durante 2,5 h a 50°C. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

50

b) (3-endo)-3-(beta-alanilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

55

60



65

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-endo)-3-({*N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 56 para la desprotección de Fmoc.

ES 2 277 745 B1

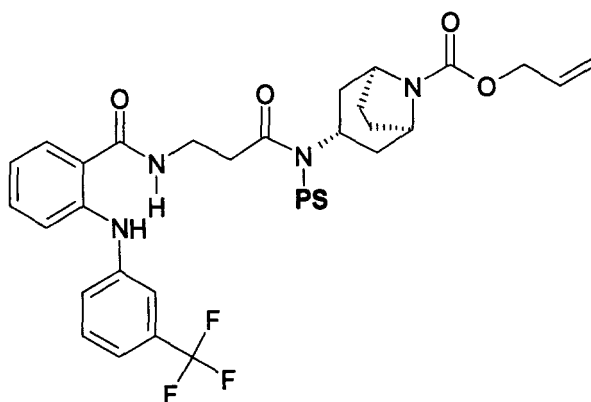
c) (3-endo)-3- $\{[N-(2-\{[3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\text{amino})\text{benzoil}]-\text{beta-alanil}]\text{amino}\}$ -8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

5

10

15

20



25

30

Se lavó (3-endo)-3-(beta-alanilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) con diclorometano. Se añadieron una solución 0,5 M de ácido 2- $\{[3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\text{amino}\}$ benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se filtró y se lavó con diclorometano. De nuevo, se añadieron una solución 0,5 M de ácido 2- $\{[3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\text{amino}\}$ benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

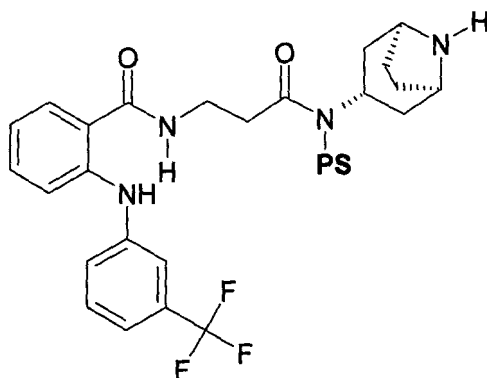
d) PS-*N*-(3-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

35

40

45

50



55

60

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-endo)-3- $\{[N-(2-\{[3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\text{amino})\text{benzoil}]-\text{beta-alanil}]\text{amino}\}$ -8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la desprotección de aloc (aliloxycarbonilo).

e) Se obtuvo *N*-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida a partir de PS-*N*-[3-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil]-2- $\{[3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\text{amino}\}$ benzamida siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la aminación reductora y la posterior escisión de la resina (0,020 g).

65

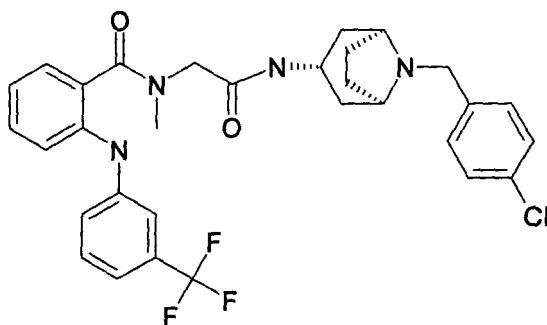
Ejemplo 66

N-(2-(3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

5

10

15

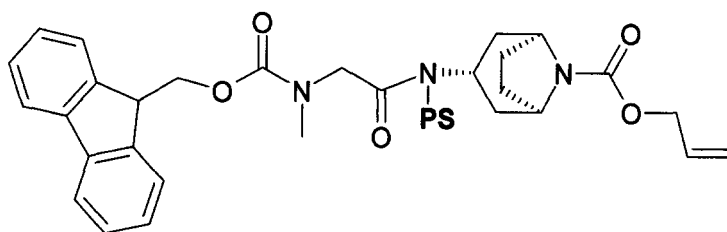


20

a) (3-*endo*)-3-((*N*-[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil]-*N*-metilglicil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

25

30



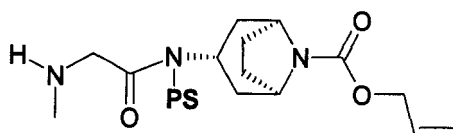
35

Se lavó (3-*endo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 7) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y se le añadieron *N*-[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil]-*D*-alanina (0,31 g, 1 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). A la mezcla se le añadió una solución 0,6 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en tetrahidrofurano (2 ml). Se agitó durante 2,5 h a 50°C. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

40

b) (3-*endo*)-3-[(*N*-metilglicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

45



50

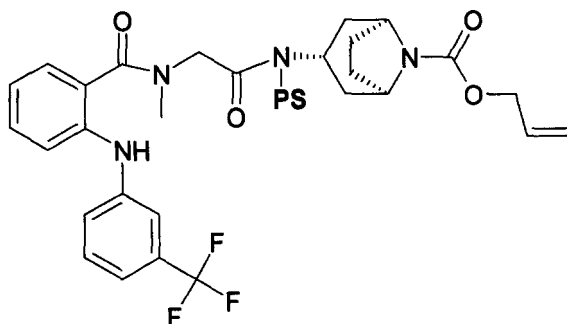
El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*endo*)-3-((*N*-[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil]-*N*-metilglicil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 56 para la desprotección de Fmoc.

55

c) (3-*endo*)-3-[(*N*-metil-*N*-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoil)glicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

60

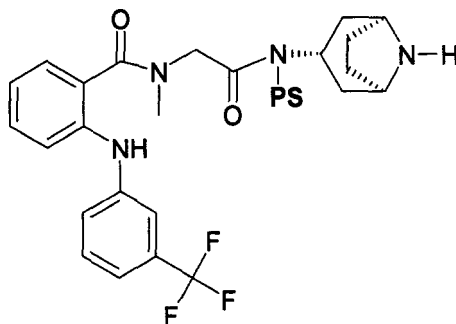
65



ES 2 277 745 B1

Se lavó (3-endo)-3-[(N-metilglicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) con diclorometano. Se añadieron una solución 0,5 M de ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se filtró y se lavó con diclorometano. De nuevo, se añadieron una solución 0,5 M de ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío.

d) *PS-N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

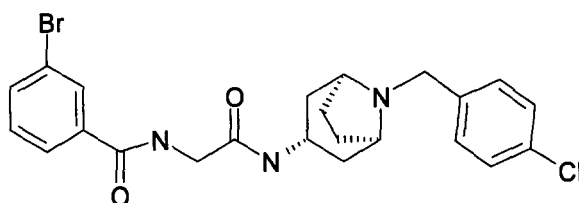


El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-[[*N*-metil-*N*-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la desprotección de aloc (aliloxicarbonilo).

e) Se obtuvo *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida a partir de *PS-N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la aminación reductora y la posterior escisión de la resina (0,017 g).

Ejemplo 67

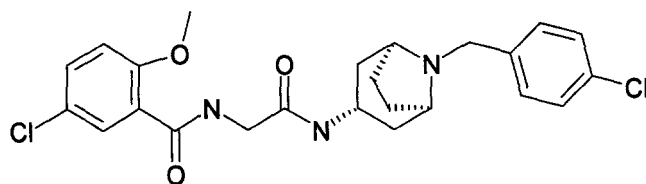
3-bromo-N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida



A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-bromobenzoico y se realizó una cromatografía de fase inversa final para obtener el compuesto del título (0,004 g).

Ejemplo 68

5-cloro-N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxibenzamida



A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico para obtener el compuesto del título (0,019 g).

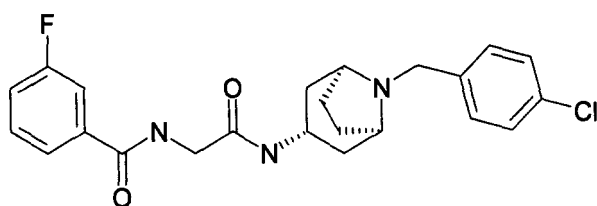
ES 2 277 745 B1

Ejemplo 69

N-(2-((3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida

5

10



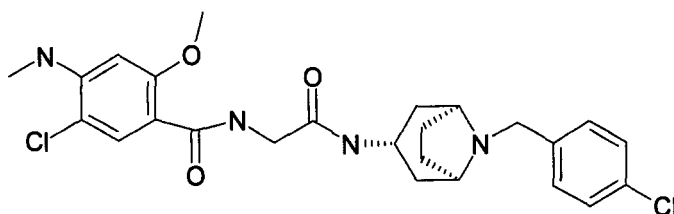
15 A partir de (3-*endo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-fluorobenzoico para obtener el compuesto del título (0,015 g).

Ejemplo 70

20 5-cloro-*N*-(2-((3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxi-4-(metilamino)benzamida

25

30

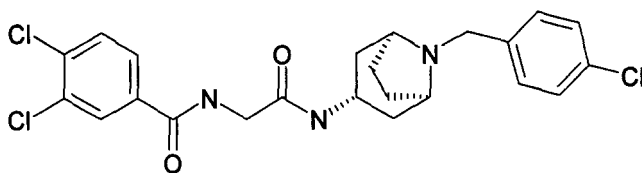


35 A partir de (3-*endo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(metilamino)benzoico y se realizó una cromatografía de fase inversa final para obtener el compuesto del título (0,003 g).

Ejemplo 71

40 3,4-dicloro-*N*-(2-((3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

45

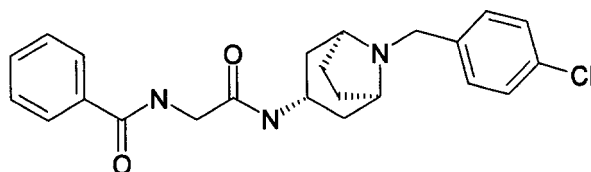


50 A partir de (3-*endo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3,4-diclorobenzoico para obtener el compuesto del título (0,008 g).

Ejemplo 72

55 *N*-(2-((3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

60



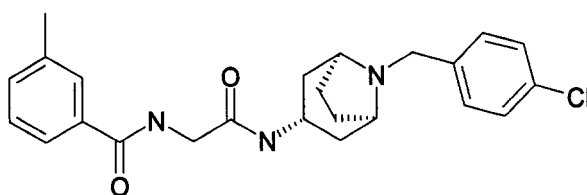
65 A partir de (3-*endo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido benzoico para obtener el compuesto del título (0,015 g).

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 73

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metilbenzamida

5



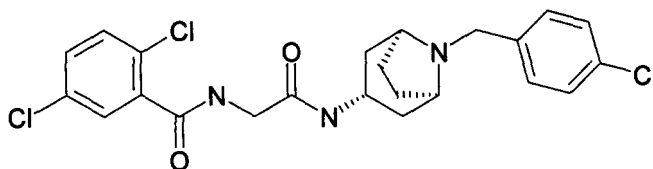
10

15 A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-metilbenzoico para obtener el compuesto del título (0,017 g).

Ejemplo 74

20 2,5-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

25

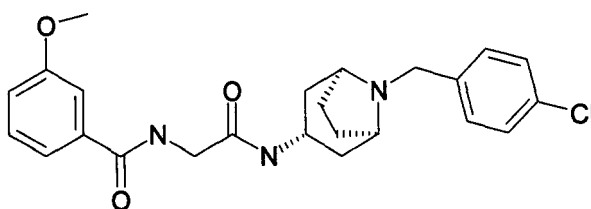


30 A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 2,3-diclorobenzoico para obtener el compuesto del título (0,021 g).

Ejemplo 75

35 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metoxibenzamida

40



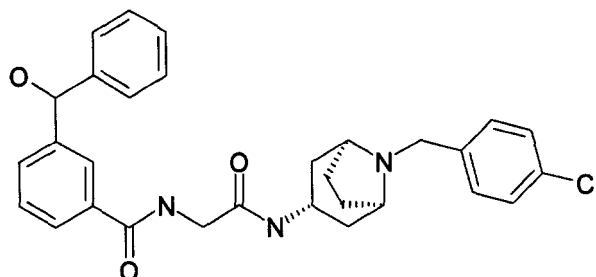
45

50 A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-metoxibenzoico para obtener el compuesto del título (0,014 g).

Ejemplo 76

55 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(hidroxi(fenil)metil)benzamida

60



65

ES 2 277 745 B1

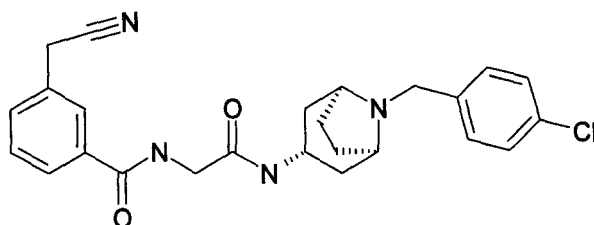
A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-benzoilbenzoico para obtener el compuesto del título (0,020 g)

5 Ejemplo 77

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(cianometil)benzamida

10

15



20

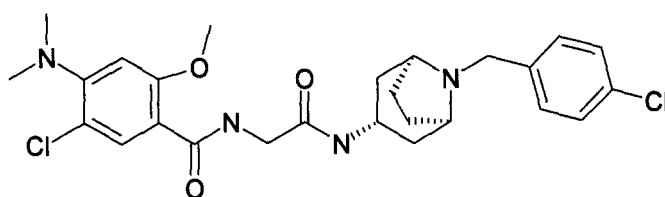
A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 3-(cianometil)benzoico para obtener el compuesto del título (0,017 g).

Ejemplo 78

25 *5*-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzamida

30

35



40

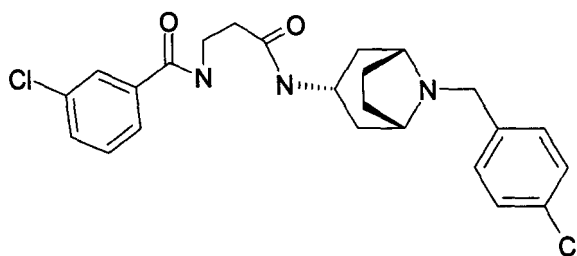
A partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,078 mmol) se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 57. En este caso se usó ácido 5-cloro-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzoico para obtener el compuesto del título (0,018 g).

Ejemplo 79

3-cloro-*N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida

45

50

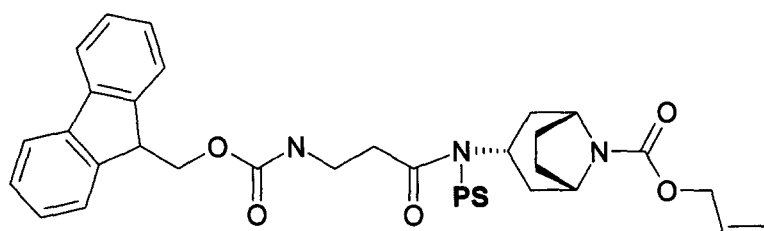


55

a) (3-exo)-3-({*N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo

60

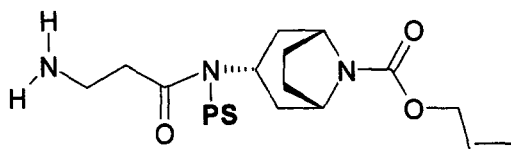
65



ES 2 277 745 B1

Se lavó (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se filtró y a la mezcla se le añadieron una solución 1 M de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina en tetrahidrofurano (0,6 ml) y una solución 0,6 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en tetrahidrofurano (1,2 ml). Se agitó durante 12 h a 50°C. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató por segunda vez en las condiciones anteriores con la excepción de que el tiempo fue de 36 h. Se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (1 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

b) (3-exo)-3-(beta-alanilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



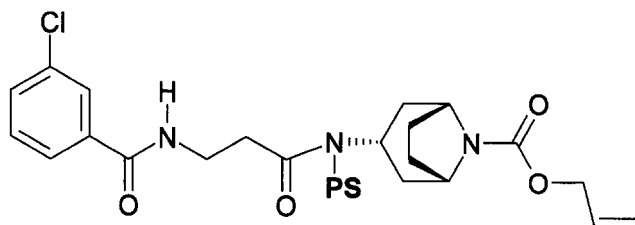
10

15

20

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-({*N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 56 para la desprotección de Fmoc.

c) (3-exo)-3-[[*N*-(3-clorobenzoil)-beta-alanil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo



25

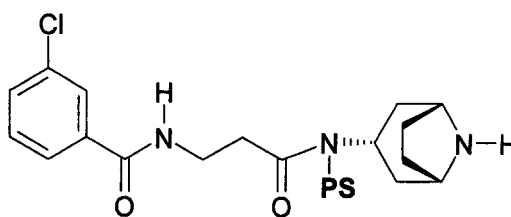
30

35

Se lavó (3-exo)-3-(beta-alanilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) con diclorometano. Se añadieron una solución 0,5 M de ácido 3-clorobenzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (3 ml) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (0,22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con diclorometano (1 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (2 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

40

d) *PS-N*-(3-((3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-3-clorobenzamida



45

50

55

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-[[*N*-(3-clorobenzoil)-beta-alanil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la desprotección de alloc (aliloxicarbonilo).

e) *PS*-3-cloro-*N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida

60

Se lavó *PS-N*-(3-((3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-3-clorobenzamida (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con dimetilformamida. A la resina se le añadieron una solución 2 M de 4-clorobenzaldehído en dimetilformamida (1,5 ml) y una solución al 0,4% de ácido acético en dimetilformamida (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,32 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con metanol (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

65

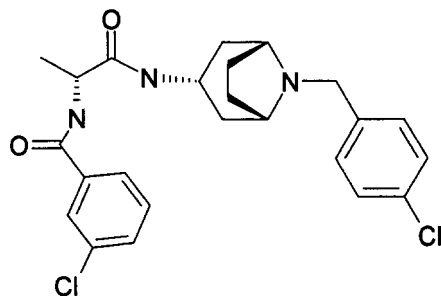
ES 2 277 745 B1

e) Escisión de la resina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 48 para la escisión de la resina se obtuvo el compuesto del título (0,010 g).

Ejemplo 80

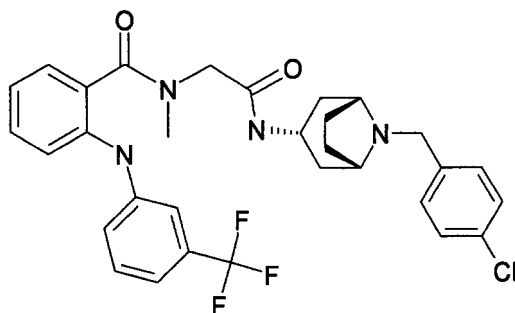
3-cloro-N-((R)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*D*-alanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina (0,010 g).

Ejemplo 81

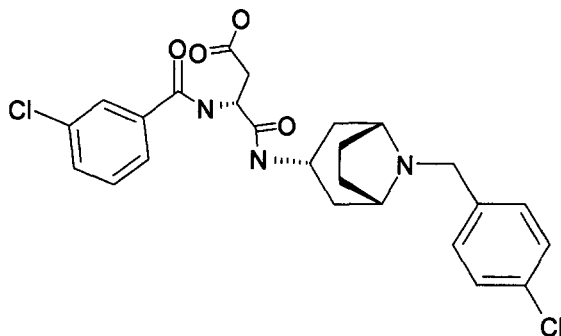
N-2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*N*-metilglicina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina y ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,006 g).

Ejemplo 82

Ácido (R)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoico



ES 2 277 745 B1

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando ácido (*R*)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-*il*metoxi)carbonil]-beta-alanina (0,015 g).

5

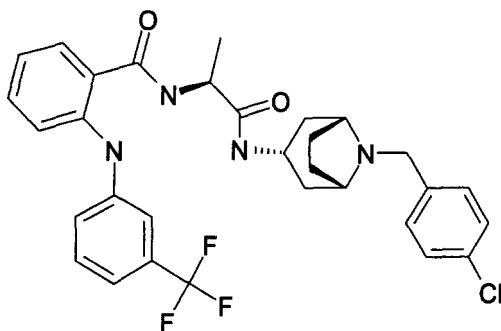
Ejemplo 83

N-((*S*)-1-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

10

15

20



25

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-*il*metoxi)carbonil]-L-alanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-*il*metoxi)carbonil]-beta-alanina y ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,005 g).

30

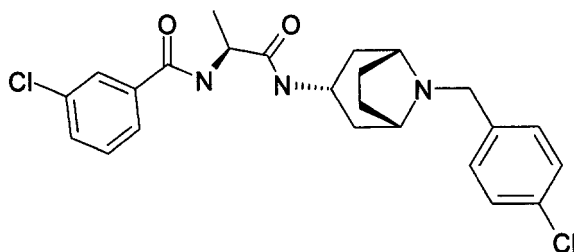
Ejemplo 84

3-*cloro-N*-((*S*)-1-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida

35

40

45



50

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-*il*metoxi)carbonil]-L-alanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-*il*metoxi)carbonil]-beta-alanina (0,011 g).

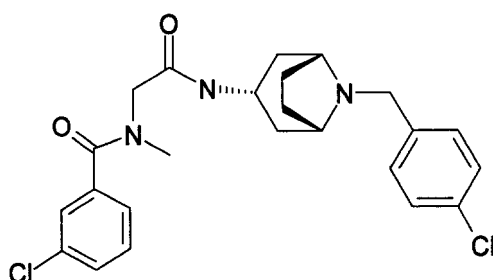
Ejemplo 85

3-*cloro-N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metilbenzamida

55

60

65

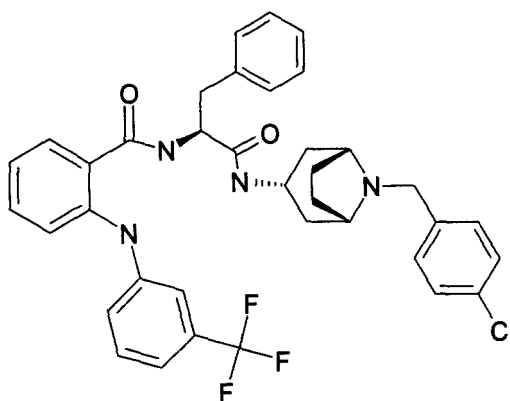


ES 2 277 745 B1

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*N*-metilglicina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina (0,013 g).

Ejemplo 86

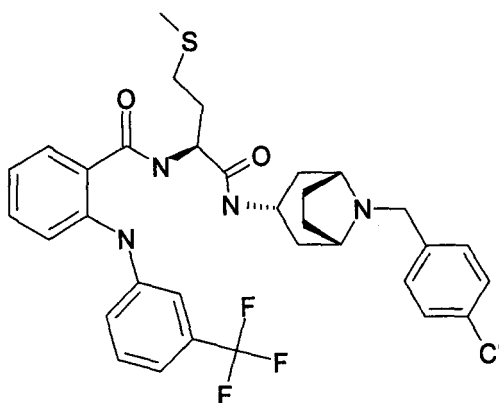
N-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-fenilalanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina y ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,006 g).

Ejemplo 87

N-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-metionina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina y ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,007 g).

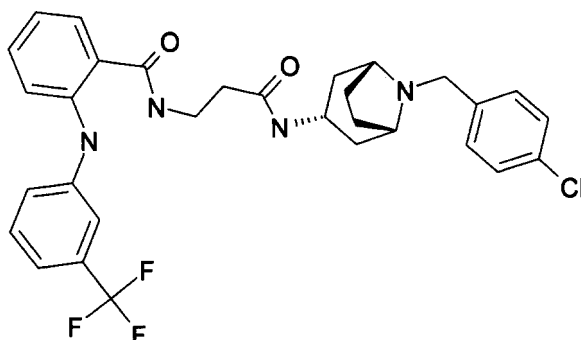
Ejemplo 88

N-(3-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

5

10

15



20

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,006 g).

25

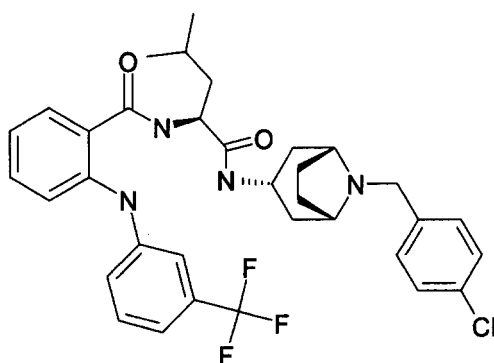
Ejemplo 89

N-((*S*)-1-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

30

35

40



45

El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-*exo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 9) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 79 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-leucina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina y ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico en lugar de ácido 3-clorobenzoico (0,006 g).

50

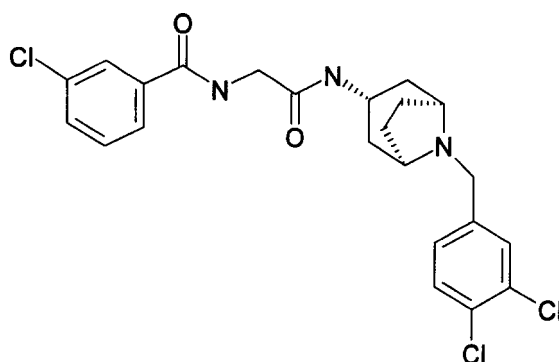
Ejemplo 90

3-cloro-*N*-(2-((3-*endo*)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

55

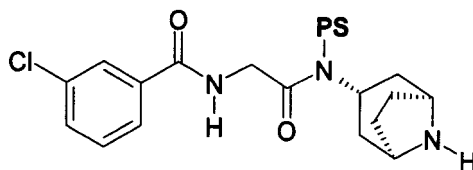
60

65



ES 2 277 745 B1

a) *PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida*

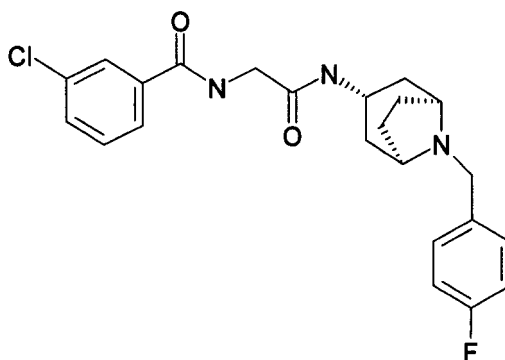


El compuesto del título se obtuvo a partir de (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo IRORI (Intermedio 19) (1,1 g, carga: 1,3 mmol/g, 1,43 mmol) siguiendo el mismo procedimiento para el acoplamiento de amida y la desprotección de aloc (aliloxycarbonilo) descrita anteriormente para el ejemplo 57 pero usando ácido 3-clorobenzoico en lugar de ácido 2-fenoxibenzoico.

b) Se obtuvo 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida a partir de *PS-N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento para la aminación reductora y para la escisión de la resina descrita anteriormente para el ejemplo 57 pero usando 3,4-diclorobenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído (0,019 g).

Ejemplo 91

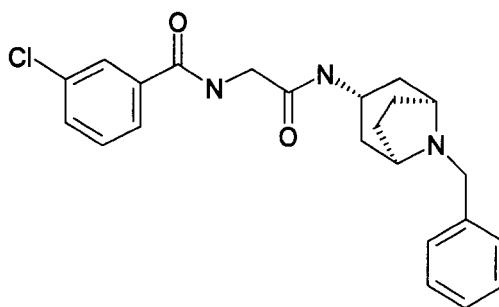
3-cloro-N-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de *PS-N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del Ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,017 g).

Ejemplo 92

N-(2-((3-endo)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de *PS-N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando benzaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,017 g).

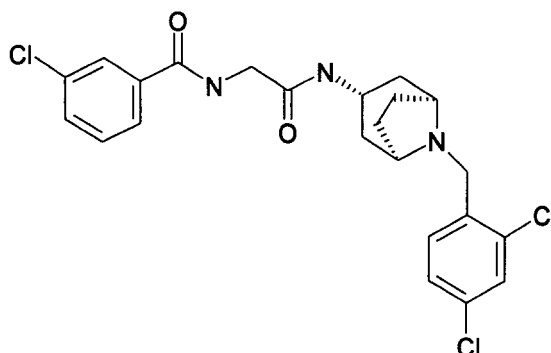
Ejemplo 93

3-cloro-N-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

5

10

15



20

El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,018 g).

25

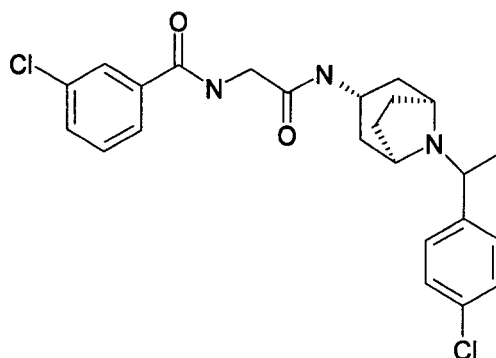
Ejemplo 94

3-cloro-N-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

30

35

40



45

El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando 1-(4-clorofenil)etanona en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título puro (0,003 g).

50

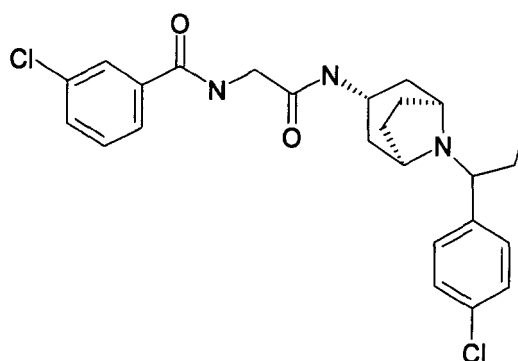
Ejemplo 95

3-cloro-N-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

55

60

65



ES 2 277 745 B1

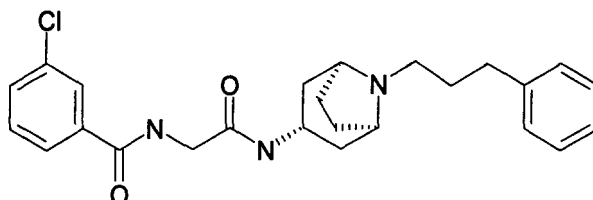
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando 1-(4-clorofenil)propan-1-ona en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título puro (0,002 g).

5

Ejemplo 96

3-cloro-N-(2-oxo-2-((3-endo)-8-(3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)etil)benzamida

10



15

20

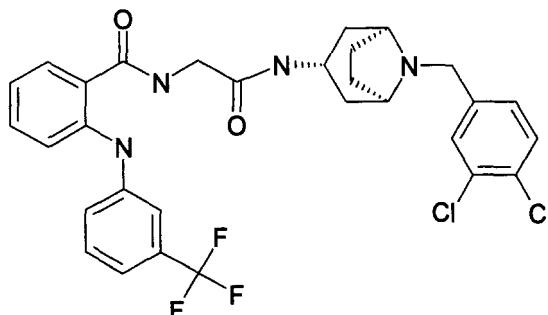
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida IRORI (Etapa a del ejemplo 90) (0,04 g, carga: 1,3 mmol/g, 0,052 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 pero usando 3-fenilpropanal en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,018 g).

25

Ejemplo 97

N-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

30



35

40

45

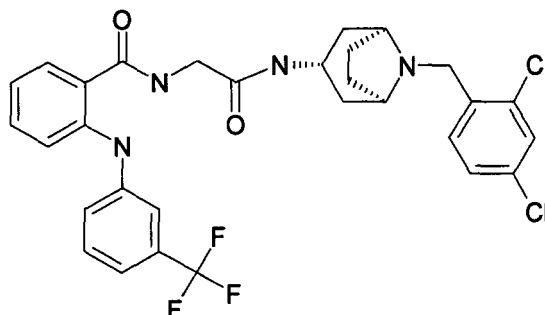
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-N-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (Intermedio 29) (0,03 g, carga: 1 mmol/g, 0,03 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 90 (0,007 g).

50

Ejemplo 98

N-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

55



60

65

ES 2 277 745 B1

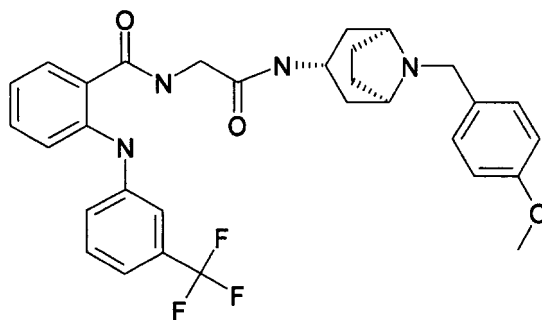
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-*N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (Intermedio 29) (0,03 g, carga: 1 mmol/g, 0,03 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 97 pero usando 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,008 g).

5

Ejemplo 99

N-(2-((3-endo)-8-(4-metoxibencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

10



15

20

25

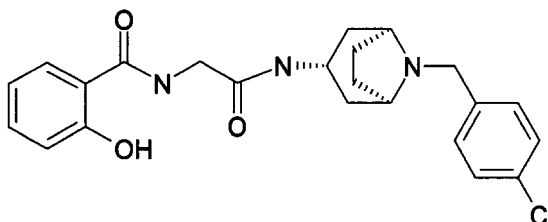
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-*N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) (Intermedio 29) (0,03 g, carga: 1 mmol/g, 0,03 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 97 pero usando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído (0,007 g).

30

Ejemplo 100

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxibenzamida

35



40

45

Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución 0,5 M de ácido acetilsalicílico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). Se añadió una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató de nuevo con una solución 0,5 M de ácido acetilsalicílico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío.

50

55

La posterior desprotección de aloc (aliloxicarbonilo) de (3-endo)-3-({*N*-[2-(acetiloxi)benzoil]glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo, la aminación reductora con 4-clorobenzaldehído y la escisión final se realizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 48. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,012 g).

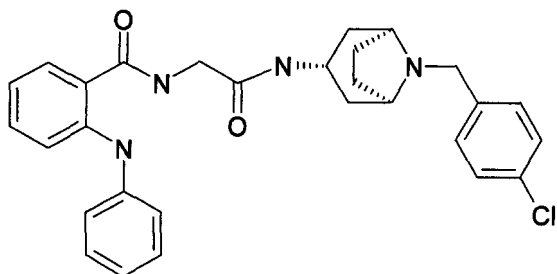
60

65

ES 2 277 745 B1

Ejemplo 101

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(fenilamino)benzamida

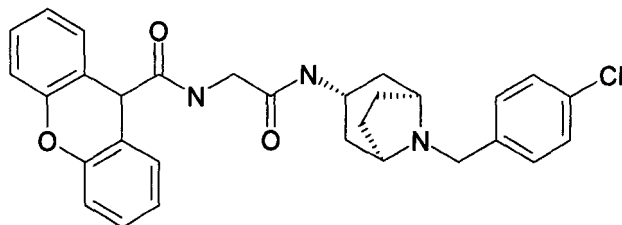


Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,1 g, carga: 1 mmol/g, 0,1 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución 0,5 M de ácido *N*-fenilantranílico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml). Se añadió una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Se filtró y se lavó con diclorometano. La resina se trató de nuevo con una solución 0,5 M de ácido *N*-fenilantranílico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (2 ml) y una solución 1,2 M de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (4 x) y diclorometano (4 x). La resina se secó a vacío.

La posterior desprotección de aloc (aliloxicarbonilo) de (3-endo)-3-[[*N*-(2-anilino-benzoil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo la aminación reductora con 4-clorobenzaldehído y la escisión final se realizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 48. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,004 g).

Ejemplo 102

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida

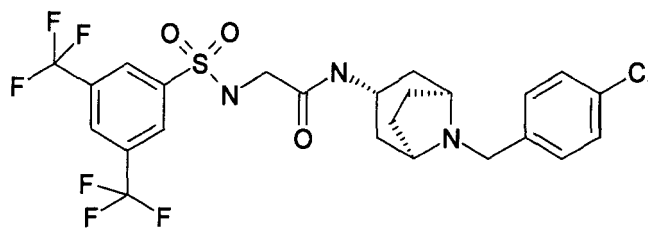


Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución de 0,8 mmol de DIEA y 0,4 mmol de ácido xanteno-9-carboxílico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadieron 0,4 mmol de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío.

La posterior desprotección de aloc (aliloxicarbonilo) de (3-endo)-3-[[*N*-(9*H*-xanteno-9-il-carbonil)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo, la aminación reductora con 4-clorobenzaldehído y la escisión final se realizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 48. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,008 g).

Ejemplo 103

2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamido)-N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida



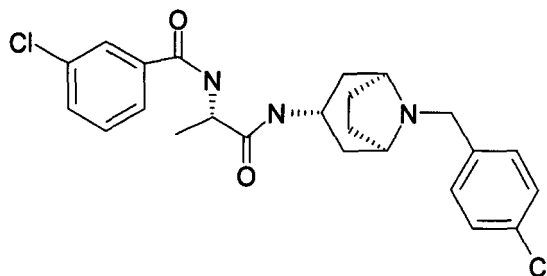
Se lavó (3-endo)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo (Intermedio 19) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadió una solución de 0,8 mmol de DIEA en 0,5 ml de 9:1 de diclorometano/dimetilformamida y se añadieron una solución de 0,4 mmol de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil) bencenosulfonilo en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (3 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío.

La posterior desprotección de aloc (aliloxicarbonilo) de (3-endo)-3-[(N-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]suifonil]glicil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de PS-alilo la aminación reductora con 4-clorobenzaldehído y la escisión final se realizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 48. La cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (0,001 g).

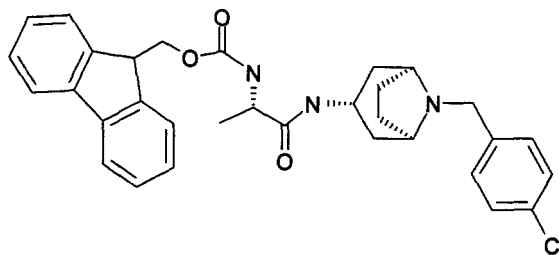
Los compuestos de los ejemplos 104 a 108 se han obtenido usando el procedimiento sintético 8.

Ejemplo 104

3-cloro-N-((S)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida



a) (S)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de PS-(9H-fluoren-9-il)metilo

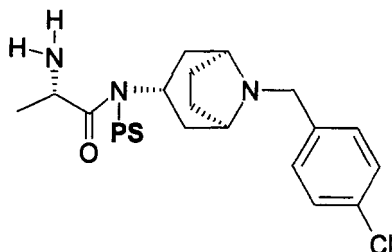


Se lavó PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina de IRORI (Intermedio 11) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con tetrahidrofurano. Se añadieron una solución 1,5 M de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-D-alanina en tetrahidrofurano (0,12 ml, 0,18 mmol) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,028 ml, 0,18 mmol).

ES 2 277 745 B1

A la mezcla se le añadieron 0,5 ml más de tetrahidrofurano y 4 ml de perfluorodecalina. Se agitó durante 12 h a 50°C. Se filtró y se lavó con dimetilformamida (2 x), diclorometano (1 x) y tetrahidrofurano (1 x). La resina se trató de nuevo una segunda vez en las condiciones anteriores. Se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (1 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (3 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

b) *PS-N¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-L-alaninamida*



El compuesto del título se obtuvo a partir de (*S*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de PS-(9*H*-fluoren-9-il)metilo siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 56 para realizar la desprotección de FMOC.

c) *PS-3-cloro-N-((S)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida*

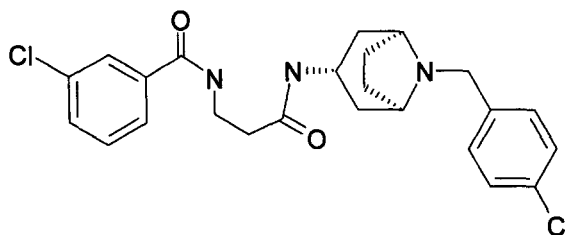
Se lavó PS-*N*¹-[(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-L-alaninamida (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) y se engrosó con diclorometano. Se añadieron una solución 1,5 M de ácido 3-clorobenzoico en 9:1 de diclorometano/dimetilformamida (0,12 ml) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (0,028 ml, 0,18 mmol). A la mezcla se le añadieron 5 ml de perfluorodecalina. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró y se lavó con diclorometano (1 x), dimetilformamida (3 x) y diclorometano (2 x). La resina se secó a vacío, dando el compuesto del título.

d) *Escisión de la resina*

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,017 g).

Ejemplo 105

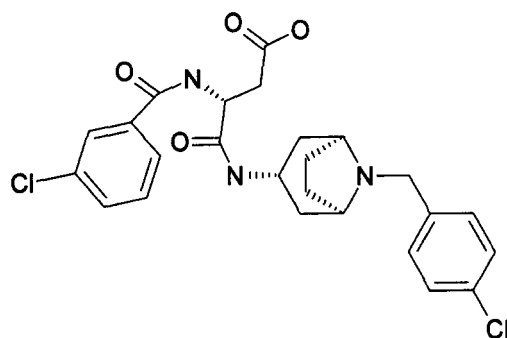
3-cloro-N-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina IRO-RI (Intermedio 11) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 104 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-beta-alanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*D*-alanina (0,019 g).

Ejemplo 106

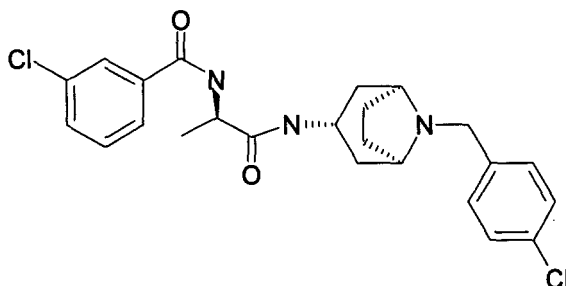
Ácido (R)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoico



El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina IRO-RI (Intermedio 11) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 104 pero usando ácido (*R*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*D*-alanina (0,021 g).

Ejemplo 107

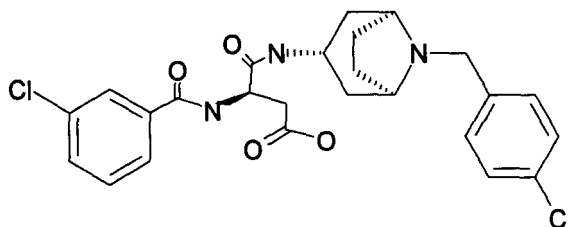
3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida



El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina IRO-RI (Intermedio 11) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 104 pero usando *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-alanina en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*D*-alanina (0,020 g).

Ejemplo 108

Ácido (R)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoico



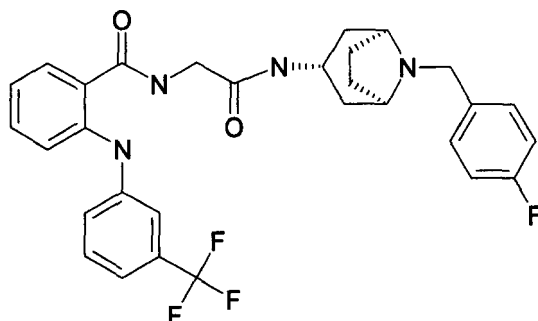
El compuesto del título se obtuvo a partir de PS-(3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina IRO-RI (Intermedio 11) (0,06 g, carga: 1 mmol/g, 0,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 104 pero usando ácido (*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanáico en lugar de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*D*-alanina (0,023 g).

Los compuestos de los ejemplos 109 a 113 se han obtenido usando el procedimiento sintético 9.

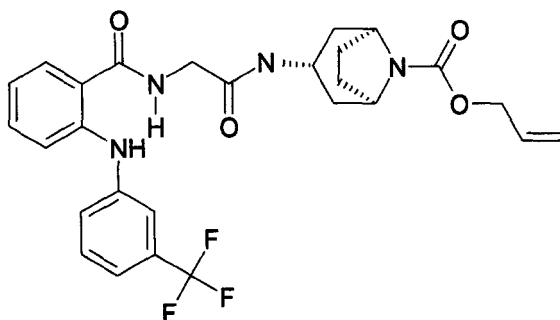
ES 2 277 745 B1

Ejemplo 109

N-(2-((3-*endo*)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)enilamino)benzamida

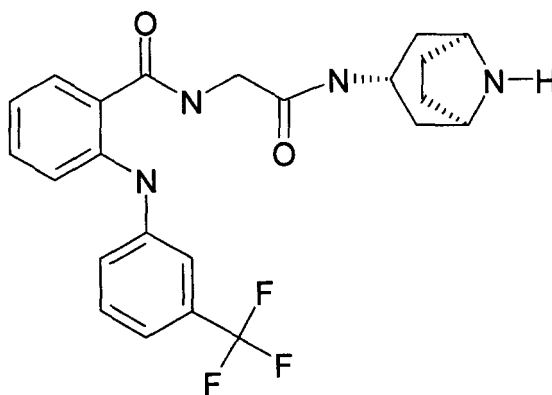


a) (3-*endo*)-3-([*N*-(2-([3-(trifluorometil)fenil]amino)benzoil)glicil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvieron ácido 2-([3-(trifluorometil)fenil]amino)benzoico (0,63 g, 2,2 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC-HCl) (0,43 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,30 g, 2,2 mmol) en diclorometano (70 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3-*endo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 19) (0,50 g, 1,9 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La recristalización en éter dietílico dio el compuesto del título (0,7 g) (rendimiento: 70%).

b) *N*-(2-((3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



Se añadió (3-*endo*)-3-([*N*-(2-([3-(trifluorometil)fenil]amino)benzoil)glicil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (0,5 g, 0,9 mmol) a una solución acuosa al 85% de hidróxido potásico (0,62 g, 9,4 mmol) y 4 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. El alcohol isopropílico se eliminó por concentración a vacío y se añadió más agua (20 ml). Se añadió gota a gota una solución acuosa 2 N de HCl hasta que se obtuvo un pH ácido. Se extrajo con diclorometano y la fase acuosa se neutralizó añadiendo gota

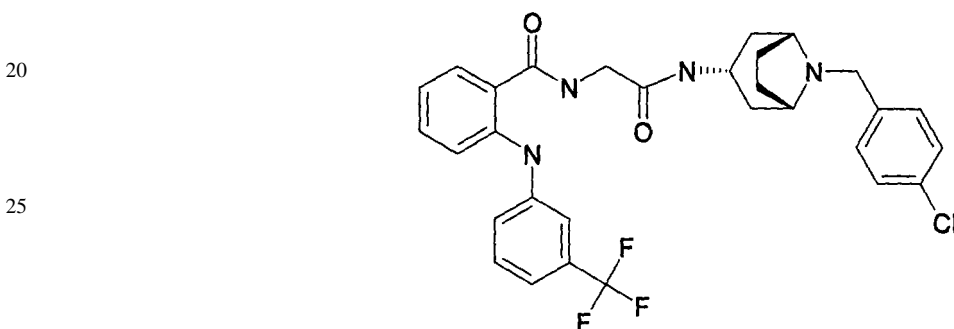
ES 2 277 745 B1

a gota una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,2 g) (rendimiento: 48%).

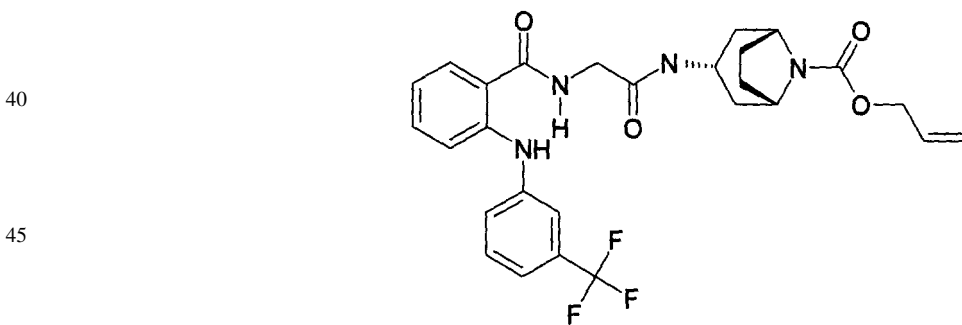
5 c) Se añadió cloruro de 4-fluorobencilo (0,05 g, 0,3 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (0,1 g, 0,22 mmol) y trietilamina (0,094 ml) en acetona seca (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Se concentró a vacío y el producto
bruto obtenido se disolvió en diclorometano. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice
10 dio *N*-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) benzamida (0,05 g).

Ejemplo 110

15 *N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



35 a) (3-*exo*)-3-[[*N*-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoyl)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



55 Se disolvieron 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico (1,26 g, 4,5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,60 g, 3,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,86 g, 6,4 mmol) en diclorometano (140 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3-*exo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 21) (1,0 g, 3,7 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (1,83 g) (rendimiento: 92%).

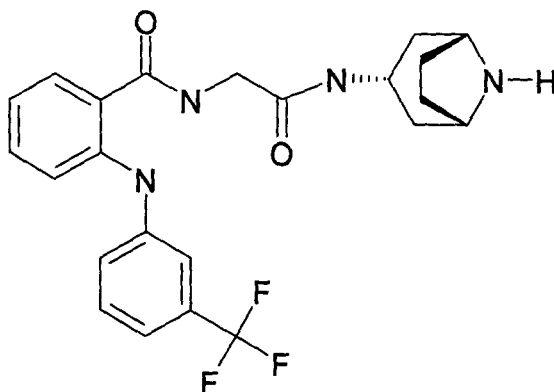
60

65

ES 2 277 745 B1

b) *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

5



10

15

20 Se añadió (3-*exo*)-3-{{[*N*-(2-{{3-(trifluorometil)fenil}amino}benzoi]glicil}amino}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (1,83 g, 3,5 mmol) a una solución acuosa al 85% de hidróxido potásico (2,25 g, 34,1 mmol) y 15 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h. El alcohol isopropílico se eliminó por concentración a vacío y se añadieron diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 2 N de HCl. La fase acuosa se neutralizó añadiendo gota a gota una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,4 g) (rendimiento: 26%).

25

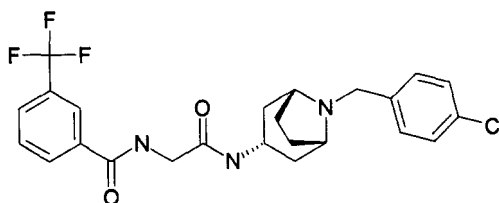
30 c) Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,21 g, 1,3 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (0,4 g, 0,9 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,6 mmol) en acetona seca (15 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se concentró a vacío y el producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio *N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (0,27 g). (rendimiento: 53%).

35

Ejemplo 111

N-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

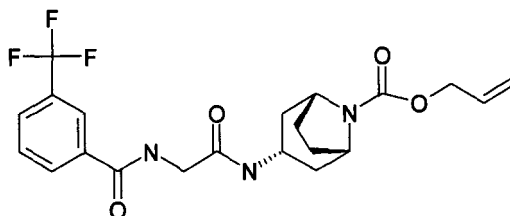
40



45

50 a) (3-*exo*)-3-({[*N*-(3-(trifluorometil)benzoi]glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo

55

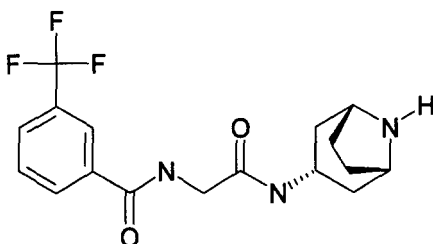


60

65 Se disolvieron ácido 3-(trifluorometil)benzoico (0,25 g, 1,3 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (0,17 g, 0,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,25 g, 1,9 mmol) en diclorometano (42 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (3-*exo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 21) (0,3 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,5 g). (rendimiento: 100%).

ES 2 277 745 B1

b) *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

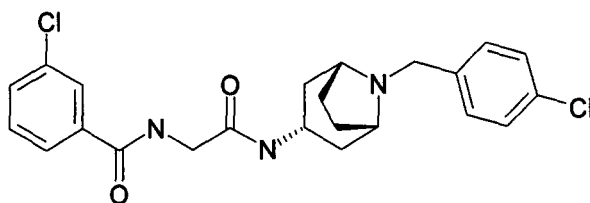


Se añadió (3-*exo*)-3-({*N*-[3-(trifluorometil)benzoil]glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (0,50 g, 1,14 mmol) se añadió a una solución acuosa al 85% de hidróxido potásico (0,05 g) y 3 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h. Se añadieron 0,15 g más de solución acuosa al 85% de hidróxido potásico y 15 ml de alcohol isopropílico y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h más. El alcohol isopropílico se eliminó por concentración a vacío y se añadieron diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,25 g) (rendimiento: 62%).

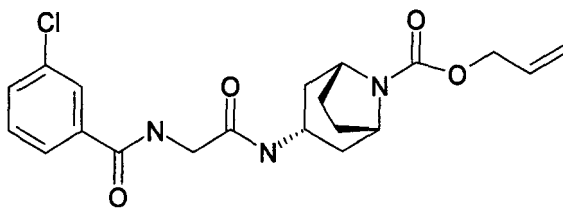
c) Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,085 g, 0,53 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,125 g, 0,35 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en acetona seca (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 h. Se concentró a vacío y el producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio *N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,01 g). (rendimiento: 6%).

Ejemplo 112

3-cloro-*N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida



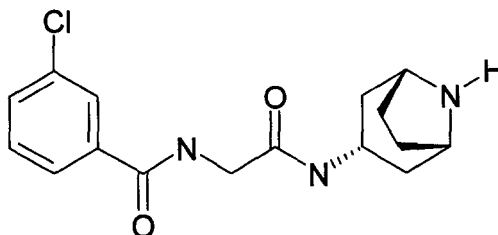
a) (3-*exo*)-3-({*N*-(3-clorobenzoil)glicil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo



Se disolvieron ácido 3-clorobenzoico (0,21 g, 1,3 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC-HCl) (0,17 g, 0,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (0,25 g, 1,9 mmol) en diclorometano (42 ml). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (3-*exo*)-3-(glicilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (Intermedio 21) (0,3 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,33 g). (rendimiento: 74%).

ES 2 277 745 B1

b) *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida

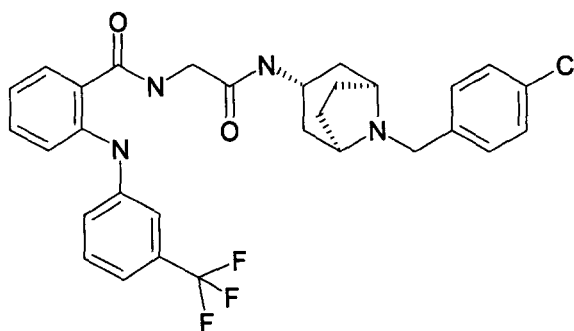


Se añadió (3-*exo*)-3-[[*N*-(3-clorobenzoyl)glicil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de alilo (0,33 g, 0,81 mmol) a una solución acuosa al 85% de hidróxido potásico (0,05 g) y 3 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h. Se añadieron 0,5 g más de solución acuosa al 85% de hidróxido potásico y 15 ml de alcohol isopropílico y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h more. El alcohol isopropílico se eliminó por concentración a vacío y se añadieron diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (0,15 g). (rendimiento: 58%).

c) Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,04 g, 0,25 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida (0,150 g, 0,47 mmol) y trietilamina (0,065 ml) en acetona seca (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se concentró a vacío y el producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de fase inversa dio 3-cloro-*N*-(2-((3-*exo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida (0,007 g). (rendimiento: 3%).

Ejemplo 113

N-(2-((3-*endo*)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida



Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,5 g, 3,1 mmol) a una solución de *N*-(2-((3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida (Intermedio 29) (0,84 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,87 ml, 6,2 mmol) en acetona seca (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h. Se concentró a vacío y el producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano. Se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,55 g). (rendimiento: 51%).

Actividad farmacológica

Ensayo de unión

El ensayo de unión se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillos (Costar, número de catálogo 3604) usando un volumen total de 200 μ l de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA al 0,2% y un cóctel de inhibidores de proteasa (Roche, Ref. 1697498).

Las reacciones de unión se realizaron incubando 2 μ g de membranas que contenían el receptor CCR1 humano (Perkin Elmer, RBHCCI M) con 15 pM de [125I]-MIP1a humano recombinante (Amersham Biosciences, Ref. IM285, 2200 Ci/mmol) en ausencia o en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo junto con 1 mg/pocillo de perlas SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham Biosciences, RPNQ0001). La unión se dejó realizar a temperatura ambiente durante 1 hora en un agitador orbital. La radiactividad de unión se determinó en un Contador Wallac Trilux Microbeta. La unión específica se determinó usando 100 μ M de MIP1a frío.

ES 2 277 745 B1

Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían una CI_{50} de menos de $10 \mu M$, en el ensayo de unión de CCR1.

5 Los derivados de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser propensas a mejorar mediante el tratamiento con un antagonista del receptor CCR1. Tales enfermedades son, por ejemplo, artritis, asma alérgica, fibrosis pulmonar, infección por virus respiratorio, glomerulonefritis, rechazo a transplante renal, sepsis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y rechazo a transplante de corazón.

10 Por consiguiente, los derivados de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y/o sales de los mismos, pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de la presente invención son también ventajosos cuando se administran en combinación con otros medicamentos tales como DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) orales como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina y sales de oro; antagonistas de los receptores de quimiocinas CCR2 a CCR1 O, CXCR1 a CXCR6, XCR1, XCR2 o CX3CR1; productos biológicos tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (Humira, Remicade), antagonistas solubles de receptores TNF (Enbrel), Abatacept (CTLA-4-Ig), anticuerpos anti-CD20 tales como Rituximab, anticuerpos anti-IL-6R tales como Atlizumab o anticuerpos anti-IL-12; moléculas de pequeño tamaño que inhiben dianas involucradas en la síntesis de citoquinas tales como inhibidores de PDE4, inhibidores de p38 MAPK, inhibidores de MAPKAP-K2 o antagonistas de los receptores P2X7; ligandos de los receptores de interferon beta; y acetato de glatiramer.

25 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de *N*-amida de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar dilución antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se fabrican en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales de tal compuesto, para formar las composiciones de esta invención se conocen *per se* y los excipientes reales usados dependen entre otros del procedimiento deseado para administrar las composiciones.

35 Las composiciones de la invención se adaptan preferiblemente para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar forma de comprimidos, comprimidos retardantes, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación en polvo seco, o preparaciones, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

40 Los diluyentes que pueden usarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

45 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

50 Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden liofilizarse o no y que pueden disolverse en medio acuoso sin pirógenos u otro fluido para inyección parenteral apropiado.

55 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

60 La presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración y no se interpretarán como limitaciones.

65 Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustra mediante los siguientes Ejemplos (1 a 113) que incluyen la preparación de los intermedios 1 a 51 que no limitan de forma alguna el alcance de la invención.

ES 2 277 745 B1

General. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron en distribuidores comerciales y se usaron tal como se recibieron. La concentración se refiere a la evaporación a vacío usando un rotovapor Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm) con el sistema disolvente indicado. Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 200, espectrómetro Varian Gemini 300, espectrómetro Varian Inova 400 y espectrómetro Bruker DPX-250. Los puntos de fusión se registraron en un aparato Büchi 535. Las HPLC-EM se realizaron en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson 864, un manipulador de líquidos Gilson 215, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson Valvemate 7000, un separador 1/1000, una bomba de tratamiento Gilson 307, un detector de formación de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa. Las purificaciones semi-preparativas se realizaron usando una columna de fase inversa Symmetry C18 (100 Δ , 5 μm , 19 x 100 mm, adquirida en WATERS), y agua/formiato amónico (0,1%, pH = 3) y acetonitrilo/formiato amónico (0,1%, pH = 3) como fase móvil.

La siguiente tabla muestra los tiempos de retención de los compuestos de los ejemplos 1 a 113 en las condiciones descritas en el párrafo anterior.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)
1	9,6
2	9,7
3	6,6
4	6,6
5	5,5
6	5,8
7	6,3
8	6,5
9	6,2
10	7
11	5,8
12	9,6
13	5,9
14	6,2
15	7,2
16	4,9
17	6,7
18	6,7
19	5,3
20	6,2
21	6,7
22	6,2
23	6,8
24	5,9
25	6,6
26	6,6

ES 2 277 745 B1

5	27	6,7
	28	6,1
	29	5,3
	30	6
10	31	6,4
	32	6,1
	33	4,9
15	34	4,6
	35	6,2
20	36	6,6
	37	6,4
	38	7,4
25	39	7,7
	40	6,7
	41	5,2
30	42	5,3
	43	5,6
35	44	7,6
	45	7
	46	4,4
40	47	6,1
	48	6,3
	49	8,2
45	50	9,6
	51	10,2
50	52	7,1
	53	7,5
	54	7,9
55	55	5,3
	56	6,9
60	57	6,8
	58	7,1
	59	7,2
65	60	6,9

ES 2 277 745 B1

5	61	5
	62	7,3
	63	8
	64	6,1
10	65	7,9
	66	7,9
	67	6
15	68	6,3
	69	5,5
	70	6,1
20	71	6,7
	72	5,3
25	73	5,8
	74	6
	75	5,6
30	76	6,1
	77	5,2
35	78	6,6
	79	6,2
40	80	6,2
	81	8,1
	82	6,3
45	83	8,1
	84	6,2
	85	6
50	86	8,8
	87	8,5
55	88	8,1
	89	8,8
	90	6,5
60	91	5,6
	92	5,4
65	93	6,5

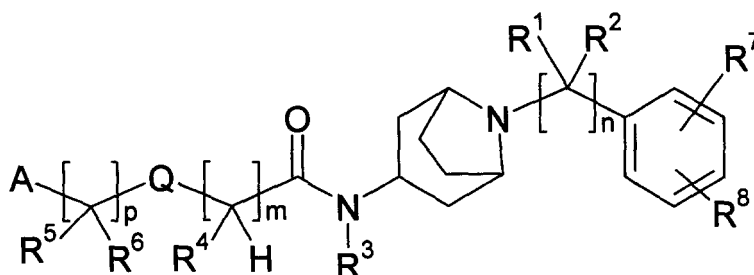
ES 2 277 745 B1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

94	6,7
95	6,7
96	6,2
97	8,4
98	8,5
99	7,8
100	5,6
101	7,4
102	6,7
103	7,3
104	6,4
105	6,2
106	6,5
107	6,3
108	6,5
109	7,8
110	14,8
111	6,3
112	5,7
113	15

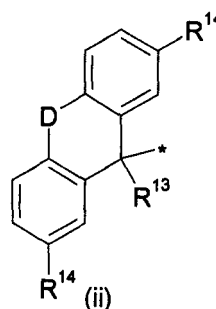
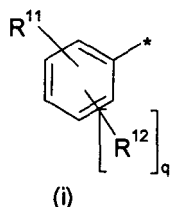
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en forma de la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma zwitteriónica del mismo donde

- n es un número entero de 1 a 4
- m es un número entero de 1 a 3
- p es un número entero de 0 a 2
- cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado
- Q representa un enlace directo o un grupo seleccionado entre -CONR⁹-, -OCONR⁹-, -NR⁹CONR¹⁰-, -NR⁹-, -NR⁹COO-, -O-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹CO-
- cada uno de R⁹ y R¹⁰ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -COOH, fenilo o -SCH₃ con la condición de que cuando m sea 2 ó 3, sólo un R⁴ sea como se ha definido anteriormente y el resto de R⁴ sean átomos de hidrógeno
- cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo, o
- R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈
- cada uno de R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄
- A representa un grupo de fórmula (i) o (ii)



- D representa un enlace directo o un grupo seleccionado entre -O- y -CH₂CH₂-
- R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo seleccionado entre (a) alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con un hidroxilo, ciano, fenilo o un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (b)

ES 2 277 745 B1

hidroxi, fenoxi o alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, (c) nitro, (d) hidroxicarbonilo o alcocarbonilo C₁₋₄ lineal o ramificado, (e) un grupo -NRcRd en el que Rc representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y Rd representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, y átomos de halógeno, (f) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor o -NH₂, alqueno C₂₋₄ lineal o ramificado y grupos 3-piperidinilo, (g) un grupo -CONRcRf en el que Rc es como se ha definido anteriormente en este documento y Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y grupos 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -NH₂, -CONH₂-, -CH₂NH₂ y -CH₂NHCOCF₃, (h) un grupo -NHSO₂Rg en el que Rg se selecciona entre el grupo compuesto por grupos alquilo C₁₋₄ lineales o ramificados y alquilfenilo C₁₋₄ y (i) un grupo guanidino;

- cada R¹² representa independientemente un ciano, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o un grupo -CF₃
- o R¹¹ y uno de R¹² forman un grupo metanodiol
- q es un número entero de 0 a 2
- R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado
- cada R¹⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno;

con la condición de que el compuesto no sea 2-(4-fluorofenil)-N-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)acetamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q representa un grupo seleccionado entre -CONR⁹-, -O- y -NR⁹CO-.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que n es 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que cada R¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno y R² se selecciona entre átomos de hidrógeno y grupos metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R⁹ es un átomo de hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que cada R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que A representa un grupo de fórmula (i) y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo seleccionado entre (a) metilo que está sustituido con un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄, (b) hidroxilo o fenoxi, (c) nitro, (d) metoxicarbonilo, (e) un grupo -NHRd en el que Rd representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, y átomos de halógeno, (f) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, -CF₃ y alquilo C₁₋₄ lineal que está no sustituido o sustituido con un grupo -NH₂, (g) un grupo -CONHRf en el que Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos metilo y 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre -NH₂, -CONH₂ y -CH₂NH₂, (h) un grupo -NHSO₂Rg en el que Rg se selecciona entre el grupo compuesto por grupos metilo y metilfenilo y (i) un grupo guanidino.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Q representa un átomo de oxígeno, A representa un grupo de fórmula (i), q es 1 ó 2 y R¹¹ representa un grupo seleccionado entre (a) metilo que está sustituido con un grupo -CONRaRb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄ lineales o ramificados, (e) un grupo -NRcRd en el que Rc representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y Rd representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, y átomos de halógeno, (f) un grupo -NHCORE en el que Re representa un grupo seleccionado entre -NH₂, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor o -NH₂, alqueno C₁₋₄ lineal o ramificado y grupos 3-piperidinilo, (g) un grupo -CONRcRf en el que Rc es como se ha definido anteriormente en este documento y Rf se selecciona entre átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y 4-piperidinilo o Rc y Rf forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidinilo que puede estar no sustituido o sustituido con un

ES 2 277 745 B1

grupo seleccionado entre $-NH_2$, $-CONH_2$, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2NHCOCF_3$, (h) un grupo $-NHSO_2R_g$ en el que R_g se selecciona entre el grupo compuesto por grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados y alquilfenilo C_{1-4} y (i) un grupo guanidino.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que cada R^{12} representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo $-CF_3$.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que q es un número entero de 0 a 1.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que A representa un grupo de fórmula (ii) y R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó 13 en el que A representa un grupo de fórmula (ii) y R^{14} representa un átomo de hidrógeno o cloro.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que la aminotropina tiene una configuración endo.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que es uno de:
- 20 5-cloro-2-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropoxi)-*N*-metilbenzamida
3-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propanamida
- 25 5-cloro-2-(4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutoxi)-*N*-metilbenzamida
 N^1 -((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)- N^3 -(3-clorofenil)malonamida
2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 30 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-metilbenzamida
2-(4-bromo-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 35 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N*-metilacetamida
2-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 40 2-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-*N,N*-dimetilacetamida
N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-ureidofenoxi)acetamida
- 45 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida
2-(2-acetamido-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 50 *N*-((1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoyl)piperidin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
- 55 2-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenilamino)acetamida
N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenilamino)acetamida
- 60 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(hidroximetil)fenoxi)acetamida
N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-(metilamino)fenoxi)acetamida
- 65 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-clorofenoxi)acetamida
N-(2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-5-metilfenil)acrilamida

ES 2 277 745 B1

- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-metil-2-nitrofenoxi)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-cianofenoxi)acetamida
- 5 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)acetamida
- 10 4-acetamido-5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-cianofenoxi)acetamida
- 15 2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzamida
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(2-nitrofenoxi)acetamida
- 20 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-metoxifenoxi)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida
- 25 2-(2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 1-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoil)piperidin-3-carboxamida
- 30 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)-*N,N*-dimetilbenzamida
- ácido 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico
- 35 2-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- 2-(2-amino-4-clorofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 40 2-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)acetamida
- 3-amino-*N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)propanamida
- 45 *N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)piperidin-3-carboxamida
- 50 *N*-(5-cloro-2-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida
- 2-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 55 2-(4-cloro-2-guanidinofenoxi)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 2-(4-cloro-2-ureidofenoxi)-*N*-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- 60 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 65 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida

ES 2 277 745 B1

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxamida

5 2,7-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida

5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-ureidobenzamida

10 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(3-(3-clorofenil)ureido)acetamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-fenoxibenzamida

15 *N*-(2-(((3-endo)-8-((4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino)-2-oxoetil)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carboxamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxamida

20 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2,2-difenilacetamida

2-amino-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

25 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxamida

N-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetamido)acetamida

30 *N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)acetamida

N-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

35 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

3-bromo-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

40 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxibenzamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida

45 5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-metoxi-4-(metilamino)benzamida

3,4-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

50 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metilbenzamida

2,5-dicloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

55 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-metoxibenzamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(hidroxi(fenil)metil)benzamida

60 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(cianometil)benzamida

5-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzamida

65 3-cloro-*N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida

3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida

ES 2 277 745 B1

- N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 5 ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco
- N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 10 3-cloro-*N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-*N*-metilbenzamida
- 15 *N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 20 *N*-(3-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-((*S*)-1-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 25 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 30 *N*-(2-((3-endo)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-clorobenzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 35 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-((3-endo)-8-(1-(4-clorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida
- 3-cloro-*N*-(2-oxo-2-((3-endo)-8-(3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)etil)benzamida
- 40 *N*-(2-((3-endo)-8-(3,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(2,4-diclorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- 45 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-metoxibencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxibenzamida
- 50 *N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(fenilamino)benzamida
- N*-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-xanteno-9-carboxamida
- 55 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamido)-*N*-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)acetamida
- 3-cloro-*N*-((*S*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 3-cloro-*N*-(3-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-oxopropil)benzamida
- 60 ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco
- 3-cloro-*N*-((*R*)-1-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzamida
- 65 ácido (*R*)-3-(3-clorobenzamido)-4-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-4-oxobutanoinco

ES 2 277 745 B1

N-(2-((3-endo)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) benzamida

5 *N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) benzamida

N-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

10 3-cloro-*N*-(2-((3-exo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)benzamida

N-(2-((3-endo)-8-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino) benzamida.

15 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de una afección o enfermedad patológica propensa a mejorar por el antagonismo del receptor CCR1.

20 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica en el que la afección o enfermedad patológica es artritis reumatoide, asma alérgica, fibrosis pulmonar, infección por virus respiratorio, glomerulonefritis, rechazo a trasplante renal, sepsis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o rechazo a trasplante de corazón.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 20. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad patológica propensa a mejorar mediante el antagonismo del receptor CCR1.

30 21. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la afección o enfermedad patológica es artritis reumatoide, asma alérgica, fibrosis pulmonar, infección por virus respiratorio, glomerulonefritis, rechazo a trasplante renal, sepsis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o rechazo a trasplante de corazón.

35 22. Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16; y otro compuesto seleccionado entre (a) metotrexato (b) leflunomida, (c) sulfasalazina (d) hidroxiclороquina, (e) azatioprina, (f) sales de oro, (h) antagonistas de los receptores de quimioquinas CCR2 a CCR1 O, (i) antagonistas de los receptores de quimioquinas CXCR1 a CXCR6, (j) antagonistas de los receptores de quimioquinas XCR1, XCR2 o CX3CR1, (k) anticuerpos monoclonales anti-TNF, (l) antagonistas solubles de receptores TNF, (m) Abatacept, (n) anticuerpos anti-CD20, (o) anticuerpos anti-IL-6R, (p) inhibidores de PDE4, (q) inhibidores de p38 MAPK, (r) inhibidores de MAPKAP-K2, (s) antagonistas de los receptores P2X7, (t) ligandos de los receptores de interferon beta, (u) acetato de glatiramer y (v) anticuerpos anti-IL-12 para uso simultáneo, separado o secuencial.

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 277 745

② Nº de solicitud: 200501431

③ Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0038680 A1 (PFIZER LIMITED) 06.07.2000, preparation 75, página 99.	1,19
A	US 2004063688 A1 (PFIZER INC) 01.04.2004, todo el documento.	1-22
A	WO 2004099178 A1 (ASTRAZENECA AB) 18.11.2004, todo el documento.	1-22
A	WO 03080574 A1 (ASTRAZENECA AB) 02.10.2003, todo el documento.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

02.07.2007

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 451/04 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)