



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 664**

51 Int. Cl.:
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04709633 .4**
96 Fecha de presentación : **10.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594868**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Derivados del 8-aza-biciclo[3.2.1]octano y su uso como inhibidores de la reabsorción de neurotransmisores de monoaminas.**

30 Prioridad: **12.02.2003 DK 2003 00213**
20.02.2003 US 448106 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.03.2010

73 Titular/es: **NEUROSEARCH A/S**
Pederstrupvej 93
2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es: **Peters, Dan;**
Nielsen, Elsebet Ostergaard;
Olsen, Gunnar M. y
Scheel-Kruger, Jorgen

74 Agente: **García Egea, Isidro José**

ES 2 335 664 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados del 8-aza-biciclo[3.2.1]octano y su uso como inhibidores de la reabsorción de neurotransmisores de monoaminas.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados del 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, útiles como inhibidores de la reabsorción de neurotransmisores de monoaminas.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos en un método para la terapia y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

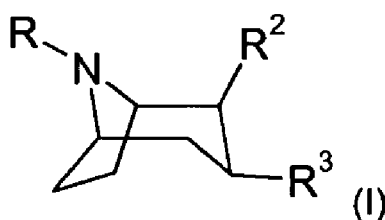
La Patente Internacional PCT 97/30997 (de Neurosearch A/S) describe derivados del tropano activos como inhibidores de la reabsorción de neurotransmisores.

Otras indicaciones pueden encontrarse en las Patentes Internacionales 03/104 114 y 02/102801, y Europeas 0 969 005 y 0 604 354.

Sin embargo, hay una fuerte necesidad continuada de encontrar compuestos con un perfil bioquímico optimizado en relación con la actividad de recaptación de los neurotransmisores de monoamina (serotonina, dopamina y noradrenalina), así como el promedio de reabsorción de serotonina por confrontación con la actividad de dopamina y noradrenalina.

Resumen de la invención

En su primer aspecto, la invención proporciona un derivado de 8-aza-biciclo[3.2.1]octano de la Fórmula 1:



o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en los que R^1 , R^2 y R^3 se definen *infra*.

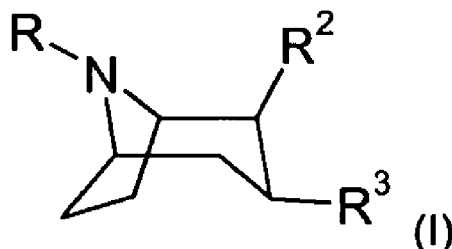
En su segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o de cualquiera de sus isómeros o de una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto ulterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o de cualquiera de sus isómeros o de cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección de un mamífero, incluyendo al ser humano, siendo esa enfermedad, trastorno o afección sensible a la inhibición de la recaptación de neurotransmisores de monoaminas en el sistema nervioso central.

Otros objetos de la invención serán evidentes para la persona especializada de los ejemplos y descripción detallada.

Descripción detallada de la invención*Derivados del Tropano*

En su primer aspecto, la presente invención proporciona un derivado de 8-aza-biciclo[3.2.1] de la fórmula general (1):



o de cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que

R representa hidrógeno o C₁₋₆-alcílico;

R² representa -CH₂-X-R^a;

En el cual X representa -O ó -S-;

R^a representa fenilo o naftilo,

Fenilo o naftilo que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustitutivos seleccionados del grupo consistente en:

Halo, hidróxido, amino, ciano, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethylóxido, C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₇-cicloalcóxido, C₁₋₆-alcílico, C₃₋₇-cicloalcílico, C₂₋₆-alcénilo y C₂₋₆-alcínilo;

R³ representa heteroarilo;

Heteroarilo que se puede sustituir, opcionalmente, con uno o más sustitutivos seleccionados del grupo consistente en:

Halo, hidróxido, amino, ciano, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethylóxido, C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₇-cicloalcóxido, C₁₋₆-alcílico, C₃₋₇-cicloalcílico, C₂₋₆-alcénilo y C₂₋₆-alcínilo;

En una realización, R representa hidrógeno. En una ulterior realización, R representa alcílico, tal como metilo. En una aún ulterior realización, R representa hidrógeno o metilo.

En una ulterior realización, X representa -O-. En una aún ulterior realización, X representa -S-.

En una aún ulterior realización R^a representa fenilo opcionalmente sustituido. En una realización especial, R^a representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo o uno o más alcóxido. En una realización ulterior, R^a representa fenilo opcionalmente sustituido con dos halo, tal como dos cloro. En una realización ulterior, R^a representa fenilo opcionalmente sustituido con dos flúor. En una realización aún ulterior, R^a representa fenilo opcionalmente sustituido con dos alcóxido, como dos metóxido. En una realización ulterior, R^a representa 2,3-diclorofenilo o 3,4-diclorofenilo. En una realización aún ulterior, R^a representa 2,3-difluórfenilo. En una realización ulterior, R^a representa 2,3-dimetóxfenilo.

En una realización aún ulterior, R^a representa naftilo opcionalmente sustituido. En una realización especial, R^a representa naftilo, como naftalina-1-ilo o naftalina-2-ilo.

En una realización especial, R² representa 2,3-diclorofenoximetilo, 2,3-difluórfenoximetilo, 2,3-dimetoxifenoximetilo, naftalina-1-iloximetilo o naftalina-2-iloximetilo. En una realización especial ulterior, R² representa 2,3-diclorofenoximetilo o naftalina-1-iloximetilo.

En una realización ulterior, R³ representa tienilo sustituido opcionalmente con uno o más halo o alcóxido. En una realización especial, R³ representa clorotienilo, tal como 5-cloro-tiofeno-2-ilo. En una realización especial ulterior, R³ representa metoxitienilo, tal como 5-metóxido-tiofeno-2-ilo. En una realización aún ulterior, R³ representa furilo,

ES 2 335 664 T3

opcionalmente sustituido con uno más halo, tal como uno o más cloro. En una realización especial, R³ representa clorofurilo, tal como 5-cloro-furano-2-ilo. En una realización aún ulterior, R³ representa furilo, tal como furano-2-ilo, o furano-3-ilo.

5 En una realización ulterior del compuesto de formula I:

R representa hidrógeno o metilo;

X representa -O-;

10

R^a representa 2,3-diclorofenilo, 2,3-difluorfenilo, 2,3-dimetóxidofenilo o naftilo; y

R³ representa tienilo o furilo, sustituido opcionalmente con uno o más halo o alcóxido.

15

En una realización aún ulterior del compuesto de formula I:

R representa hidrógeno o metilo;

X representa -O-;

20

R^a representa 2,3-diclorofenilo o naftilo; y

R³ representa tienilo o furilo.

25

En una realización especial, el compuesto químico de la invención es

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano);

30

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

35

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

40

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

45

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

50

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

55

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

60

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-furan-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

65

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

ES 2 335 664 T3

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2-naftilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

5 (2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

10 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

15 (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

20 (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

25 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

30 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

35 (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

40 O cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cualquier combinación de dos o más de las realizaciones descritas *supra* se considera en el ámbito de la presente invención.

45 Definición de sustitutivos

En el contexto de esta invención, halo representa flúor, cloro, bromo o yodo.

50 En el contexto de esta invención un grupo alcílico designa una cadena de carbohidratos en ramas o recta, saturada y univalente. La cadena de hidrocarburos contiene de una o seis átomos de carbono (C₁₋₆-alcílico), incluyendo pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En una realización preferente, alcílico representa un grupo alcílico-C₁₋₄, incluyendo butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario. En otra realización preferida de esta invención, alcílico representa un grupo alcílico-C₁₋₃, que puede ser, en particular, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

60 En el contexto de esta invención, un grupo alcénilo designa una cadena de carbono que contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo di-enos, tri-enos y poli-enos. El grupo alcénilo de la invención comprende de 2 a 6 átomos de carbono (alcénilo-C₂₋₆), incluyendo al menos un doble enlace. En una realización más preferida, el grupo alcénilo de la invención es etenilo; 1- ó 2-propenilo; 1-, 2- ó 3-butenilo ó 1,3-butenidilo; 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-hexenilo, ó 1,3-hexenedilo, ó 1,3,5-hexetrienilo.

65 En el contexto de esta invención un grupo alcínilo designa una cadena de carbono que contiene uno o más triples enlaces, incluyendo di-enos, tri-enos y poli-enos. El grupo alcínilo de la invención comprende de 2 a 6 átomos de carbono (alcínilo-C₂₋₆), incluyendo al menos un triple enlace. En una realización más preferida, el grupo alcínilo de la invención es etenilo; 1- ó 2-propenilo; 1-, 2- ó 3-butenilo ó 1,3-butenidilo; 1-, 2-, 3-, 4-pentinilo, o 1,3-pentididilo; 1-, 2-, 3-, 4- ó 5-hexenilo ó 1,3-hexididilo, ó 1,3,5-hexitrienilo.

ES 2 335 664 T3

En el contexto de esta invención, un grupo cicloalcílico designa un grupo alcílico cíclico, que, preferiblemente, contiene de tres a siete átomos de carbono (cicloalcílico-C₃₋₇) incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 Alcóxido es O-alcílico, en el que alcílico es como se define *supra*.

Cicloalcilalcílico significa cicloalcílico como *supra* y alcílico como *supra*, significando, por ejemplo, ciclopropilmetilo.

10 Amino es NH₂ o NH-alcílico o N-(alcílico)₂, en el que alcílico es como se define *supra*.

Heteroarilo es un grupo mono-, bi- o poli-heterocíclico aromático, que tiene uno o más heteroátomos en su estructura anular. Los heteroátomos preferidos incluyen nitrógeno (N), oxígeno (O), y sulfuro (S).

15 Los grupos heteroarilos monocíclicos preferidos de la invención incluyen grupos monocíclicos heterocíclicos de 5 y 6 miembros, incluyendo, por ejemplo, pero no limitados a los mismos, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 2-imidazólilo, 4-imidazólilo, 5-imidazólilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 4-pirimidilo ó 6-pirimidilo.

25 Los grupos heteroarilos bicíclicos preferidos de la invención incluyen indolizínilo, en particular 2-, 5- ó 6-indolizínilo; indolilo, en particular 2-, 5- ó 6-indolilo; isoindolilo, en particular 2-, 5- ó 6-isoindolilo; benzo(b)furanilo, en particular 2-, 5- ó 6-benzofuranilo; benzo(b)tienilo, en particular 2-, 5- ó 6-benzotienilo; benzimidazolilo, en particular 2-, 5- ó 6-benzimidazolilo; benzotiazolilo, en particular 5- ó 6-benzotiazolilo; purinilo, en particular 2- u 8-purinilo; quinolinilo, en particular 2-, 3-, 6- ó 7-quinolinilo; isoquinolinilo, en particular 3-, 6- ó 7-isoquinilo; cinnolinilo, en particular 6- ó 7-cinnolinilo; fetalazínilo, en particular 6- ó 7-fetalazínilo; quinazolinilo, en particular, 2-, 6-, ó 7-quinazolinilo; quinoxalinilo, en particular 2- o 6-quinoxalinilo; 1,8-nafetiridinilo, en particular 1,8-nafetiridinilo-2-, 3-, 6- y 7-ilo; pteridinilo, en particular 2-, 6- ó 7-pteridinilo; e indenilo, en particular 1-, 2-, 3-, 5- o 5-indenilo.

Sales farmacéuticamente aceptables

35 El compuesto químico de la invención puede ser suministrado en cualquier forma adecuada para la administración deseada. Formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (esto es, fisiológicamente), y formas pre- o prodróguicas del compuesto químico de la invención.

Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin intención de exhaustividad, las sales de adición ácidas orgánicas e inorgánicas no-tóxicas tales como el hidróclorido derivado del ácido hidróclórico, el hidrobromido derivado del ácido hidrobromico, el nitrato derivado del ácido nítrico, el perclorato derivado del ácido perclórico, el fosfato derivado del ácido fosfórico, el sulfato derivado del ácido sulfúrico, el formato derivado del ácido fórmico, el acetato derivado del ácido acético, el aconato derivado de ácido aconítico, el ascorbato derivado del ácido ascórbico, el benzenosulfonato derivado del ácido benzenosulfónico, el benzoato derivado del ácido benzoico, el cinnamato derivado del ácido cinnámico, el citrato derivado del ácido cítrico, el embonato derivado del ácido embónico, el enantato derivado del ácido enántico, el fumarato derivado del ácido fumárico, el glutamato derivado del ácido glutámico, el glicolato derivado del ácido glicólico, el lactato derivado del ácido láctico, el maleato derivado del ácido maleico, el malonato derivado del ácido masónico, el mandelato derivado del ácido mandélico, el metanosulfonato derivado del ácido sulfónico metano, el naftaleno-2-sulfonato derivado del ácido naftaleno-2-sulfónico, el fetalato derivado del ácido fetalico, el salicilato derivado del ácido salicílico, el sorbato derivado del ácido sórbico, el estearato derivado del ácido esteárico, el succinato derivado del ácido succínico, el tartrato derivado del ácido tartárico, el tolueno-p-sulfonato derivado del ácido sulfónico p-tolueno, y similares. Tales sales pueden formarse por procedimientos conocidos y descritos en el estado de la técnica. Otros ácidos tales como el ácido oxálico, que puede no ser considerado farmacéuticamente aceptable, puede ser útil en la preparación de sales útiles como intermediarias en la obtención de un compuesto químico de la invención y su sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

55 Las sales metálicas de un compuesto químico de la invención incluyen sales metálicas alcalinas como la sal de sodio de un compuesto químico de la invención que contenga un grupo carboxido.

60 En el contexto de esta invención las "sales de onio" de compuesto que contenga N son consideradas igualmente como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de onio preferidas incluyen las sales de onio-alcílico, las sales de onio-cicloalcílico, y las sales de onio-cicloalcilalcílico.

65 El compuesto químico de la invención puede ser suministrado en formas solubles o insolubles, junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como el agua, el etanol, y similares. Las formas solubles pueden incluir también formas hidratadas, como el monohidrato, el dihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las insolubles a los propósitos de esta invención.

Isómeros estéricos

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención puedan contener uno o más centros quirales, y que tal compuestos existan en la forma de isómeros, estos es, 1R/S, 2R/S, 3R/S y 5R/S.

Adicionalmente, el sustitutivo $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{R}^a$ en la posición 2 y el sustitutivo R^3 en la posición 3 de la estructura del 8-aza-biciclo[3.2.1]octano de la fórmula I puede estar, en concreto, en *cis*- o *trans*-configuración cada uno en relación con otro. En una realización de la invención, los sustitutivos en las posiciones 2 y 3 están en *trans*-configuración. En otra realización de la invención de los sustitutivos en posiciones 2 y 3 están en *cis*-configuración.

La invención incluyen tales isómeros y cualesquiera mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en las antípodas ópticas por métodos y técnicas conocidas. Una manera de separar las sales isoméricas es por uso de un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante su tratamiento con una sustancia básica. Otro método para separar estos elementos racémicos en las antípodas ópticas se basa en cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden ser así resueltos en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de sales d- ó l-(tartratos, mandelatos, o camforsulfatos), por ejemplo.

Los compuestos químicos de la presente invención pueden ser resueltos también por la formación de amidas diastereoméricas por reacción de los compuestos químicos de la presente invención con ácido carboxílico activado y ópticamente activo, tal como el derivado de fenilalanina (+) o (-), fenilglicina (+) o (-), ácido canfánico (+) o (-) o por la formación de carbomatos diastereoméricos por reacción del componente químico de la presente invención con un cloroformato ópticamente activo o similar.

Otros métodos adicionales para la resolución de los isómeros ópticos son conocidos en el estado de la técnica. Tales métodos incluyen aquellos descritos por Jacques, J., Collet, A., y Wilen, S., en "Enantiomeros, integrantes de racimos, y resoluciones", publicado por John Wiley e hijos, Nueva York, 1981.

Los compuestos ópticamente activos pueden ser preparados de materias primas ópticamente activas.

Compuestos clasificados

Los compuestos de la invención pueden ser usados en una forma clasificada o no. En el contexto de esta invención, la "etiqueta" hacer referencia a la colocación de un "marcador" al compuesto de interés que permitirá la fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

Los compuestos etiquetados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, radio indicadores o agentes de monitorización en variados métodos de diagnóstico, y para formación de imágenes recibidas *in vivo*.

El isómero etiquetado de la invención contiene preferentemente al menos un radionucleido como etiqueta. Todos los radionucleidos emisores de positrones son candidatos para su uso como tales. En el contexto de esta invención, el radionucleido se selecciona preferentemente de ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I y ^{18}F .

El método físico para detectar el isómero etiquetado de la presente invención puede ser seleccionado por Tomografía de Emisión de Posición (TEP), Tomografía Computerizada de Formación de Fotón Único (TCFFU), Espectroscopia de Resonancia Magnética (ERM), y Tomografía Axial Computerizada por Rayos X (TAC), o combinaciones de los mismos.

Métodos de preparación

Los compuestos químicos de la invención pueden ser preparados por métodos convencionales para la síntesis química, por ejemplo, los descritos en los ejemplos de trabajo. Las materias primas para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidas o pueden ser preparadas por métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el mercado.

Igualmente, un compuesto de la invención puede ser transformado en otro compuesto de la invención utilizando medios convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas aquí, pueden ser aislados por técnicas convencionales, como por ejemplo, por extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Actividad Biológica

Los compuestos de la invención pueden ser testados para comprobar su aptitud para inhibir la reabsorción de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina en sinaptosomas como las descritas, por ejemplo, en la Patente Mundial 97/30997. El compuesto de la invención, basado en la actividad equilibrada observada en estos experimentos, es considerado útil para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o afección de un mamífero,

incluyendo un humano, siendo dicha enfermedad, trastorno o afección sensible a la inhibición de reabsorción de neurotransmisores monoaminas en el sistema nervioso central.

En una realización especial, los compuestos de la presente invención son considerados útiles para el tratamiento, prevención o alivio de: trastornos del humor, depresión, depresión atípica, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno del humor inducido por el consumo de sustancias, pseudo-demencia, síndrome de Ganser, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, ataques de pánico, déficit de memoria, trastorno de la memoria, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos de la alimentación, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia por edad avanzada, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo demencial de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunciones de la memoria en la edad avanzada, fobia específica, fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, drogadicción, uso incorrecto de drogas, abuso de drogas, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de tabaco, adicción al alcohol, alcoholismo, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, dolor de cabeza debido a la tensión, dolor de cabeza crónico debido a la tensión, dolor asociado con depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor debido al cáncer, dolor debido a intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor post-operativo, dolor post-ictus, neuropatía inducida por drogas, neuropatía diabética, dolor simpático sostenido, neuralgia trigeminal, dolor dental, dolor miofacial, dolor de miembro fantasma, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome de fase luteal tardía, síndrome post-traumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia debida al estrés, incontinencia de ansia, incontinencia nocturna, eyaculación precoz, disfunción eréctil, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo, mutismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión post-ictus, daño cerebral inducido por ictus, daño neuronal inducido por ictus o enfermedad de Gilles de la Tourettes. En una realización preferida, los compuestos se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de la depresión.

Se considera, en el momento presente, que una dosis aceptable del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) está en el intervalo de entre alrededor de 0.1 a alrededor de 1000 mgrs. IFA por día, preferiblemente de entre unos 10 a unos 500 mgrs. IFA por día, más deseable en entre 30 a imp. 100 mgrs. IFA por día, dependiendo, sin embargo, del modo exacto de administración, la forma en que es administrado, la indicación que se considera, el sujeto implicado y, en particular, su peso, así como, además, las preferencias y experiencia del médico o del veterinario responsable.

Las composiciones preferidas de la invención muestran una actividad biológica en el intervalo submicromolar y micromolar, esto es, desde bajo 1 hasta alrededor de 100 μ M.

35 *Composiciones farmacéuticas*

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto químico de la invención.

Mientras que un compuesto químico de la invención puede ser administrado para su uso terapéutico en forma pura, es preferible introducir el ingrediente activo, opcionalmente en la forma de una sal aceptable fisiológicamente, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, amortiguadores, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos de uso común.

En una realización preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto químico de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y usados en el estado de la técnica. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la fórmula y no dañinos para su continente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser aquellas adecuadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo infusión o inyección cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, inyección o infusión intraocular), o aquellas en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación, incluyendo polvos y administración por aerosol líquido o por sistemas de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contengan el compuesto de la invención, matrices que pueden estar en forma de productos adaptados, como por ejemplo, películas o microcápsulas.

La composición química de la invención, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, puede ser así situada en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas. Tales formas incluyen sólidos, y, en particular, tabletas, cápsulas rellenas con la misma, formas de polvos y paletas, y líquidos, en particular soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires, y cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, supositorios para administración rectal; y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas, pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden cualquier cantidad efectiva y adecuada del ingrediente activo que corresponde al intervalo de dosis diaria pretendida.

La composición química de la presente invención puede ser administrada en una amplia variedad de formas de dosis oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como principio activo, o bien una composición química de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas de una composición química de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos solubles. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligadores, preservativos, agentes desintegradores de tabletas, o un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido delicadamente dividido, que está mezclado con el principio activo delicadamente dividido.

En tabletas, el principio activo está mezclado con el portador, teniendo la necesaria capacidad ligadora en proporciones adecuadas y compactadas y la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferentemente de cinco o diez a alrededor del setenta por ciento del principio activo. Portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, fécula, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, mantequilla de cacao, y semejantes. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador, disponiéndose así de una cápsula en la cual el principio activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que, está así asociado al mismo. De manera similar, se incluyen pastillas o unidades con forma romboidal. Pueden ser usadas como formas sólidas adecuadas para la administración oral tanto las tabletas, como los polvos, cápsulas, píldoras, pastillas, y unidades romboidales.

Para preparar supositorios, en primer lugar se fusiona una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicérido ácido graso o mantequilla de cacao, y el componente activo se dispersa en la misma de forma homogénea, como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes con formas adecuadas, se deja enfriar y, en consecuencia, se solidifica.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal puede tener la presentación de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays, pudiendo contener, además del componente activo, cualesquiera portadores conocidos en el estado de la técnica como adecuados.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones de glicol de agua o agua-propileno. Por ejemplo, preparaciones líquidas para inyección pueden ser formuladas como soluciones en solución de glicol en polietileno acuoso.

La composición química de acuerdo a la presente invención puede así ser formulada para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y puede ser presentada en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un preservativo añadido. Las composiciones pueden tener la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleaginosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno, estéril, antes de su uso.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de agentes colorantes, aromatizantes, estabilizadores o de engrosamiento, todos ellos adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden ser hechas mediante la dispersión del componente activo delicadamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones de forma sólida, destinados para su conversión, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo, tales preparaciones pueden comprender agentes colorantes, aromatizantes, estabilizadores, amortiguadores, endulzantes naturales y artificiales, de dispersión, de engrosamiento, de disolución, y semejantes.

Para administración tópica a la epidermis, el componente activo de la invención puede ser formulado como ungüentos, cremas o lociones, o un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa u oleaginosa con la adición de agentes adecuados de engrosamiento y/o formación de gel. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa u oleaginosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersores, agentes de suspensión, agentes de engrosamiento o agentes colorantes.

ES 2 335 664 T3

Las composiciones adecuadas para administración en la boca incluyen formas romboidales que comprenden el agente activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tales como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y limpiadores bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un rociador. Las composiciones pueden ser suministradas en forma de una sola dosis o multi-dosis.

La administración al tracto respiratorio puede ser también llevada a cabo por medio de una formulación de aerosol, en la cual el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorcarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoreetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener, convenientemente, también un revestidor, como la lecitina. La dosis de droga puede ser controlada mediante el suministro de una válvula de medición.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser suministrados en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como la lactosa, almidón, derivados del almidón tales como la celulosa de hidroxipropilmetilo y la polivinilpirrolidona (PVP). De forma conveniente, el portador del polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición del polvo puede ser presentada en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en paquetes de ampolla desde los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

En las composiciones previstas para su administración por el tracto respiratorio, incluyendo composiciones intranasales, el compuesto tendrá, generalmente, una forma de pequeña partícula, por ejemplo, del orden de unos 5 micrones o menos. Tal forma de partícula puede ser obtenida por métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, por micronización.

Si se desea, pueden ser empleadas composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas están, preferentemente, en formas de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en frascos o ampollas. También puede ser la forma de dosificación unitaria, en sí misma, una cápsula, tableta, pastilla o forma romboidal, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas en forma empaquetada.

Son composiciones preferentes las tabletas o las cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa e infusión continua.

Detalles ulteriores sobre técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en la edición más reciente de las Ciencias Farmacéuticas de Remington (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo que mejora los síntomas o el estado. La eficacia terapéutica y la toxicidad, por ejemplo, ED_{50} y LD_{50} , pueden ser determinadas por procedimientos farmacológicos normalizados en cultivos de células o en animales de laboratorio. La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse por la relación LD_{50}/ED_{50} . Son preferidas las composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos.

La dosis administrada debe, por supuesto, ser ajustada cuidadosamente a la edad, peso y condiciones del individuo en tratamiento, así como la vía de administración, la forma y régimen de dosificación, y el resultado deseado, y la dosis exacta debería, por supuesto, ser determinada por el clínico.

La dosificación real depende de la naturaleza y severidad de la enfermedad que se trata, y está en el ámbito discrecional del médico, y puede ser variada por adaptación de la dosis a las circunstancias particulares de esta invención de forma que produzca el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, se contempla aquí que son adecuadas para tratamientos terapéuticos las composiciones farmacéuticas que contengan de entre alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 500 miligramos de ingrediente activo por dosis individual, preferiblemente de entre alrededor de 1 a alrededor de 100 miligramos, más preferentemente de entre alrededor de 1 a alrededor de 10 miligramos.

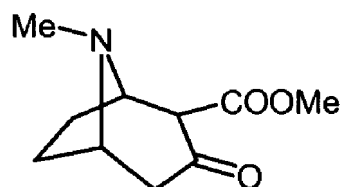
El ingrediente activo puede ser administrado en una o varias dosis diarias. Un resultado satisfactorio puede ser obtenido, en varios casos, en una dosificación tan baja como la de 0,1 $\mu\text{g/kg}$ i.v. y 1 $\mu\text{g/kg}$ p.o. El límite superior del intervalo de dosificación se considera, en la actualidad, que es de entre 10 mg/kg i.v. a 100 mg/kg p.o. Los intervalos preferidos son de entre alrededor de 0,1 $\mu\text{g/kg}$ a alrededor de 10 mg/kg/día i.v., y de alrededor de 1 $\mu\text{g/kg}$ a alrededor de 100 mg/kg/día p.o.

Métodos terapéuticos

En el momento actual, se contempla que los intervalos de dosificación adecuados son de 0.1 a 1000 miligramos diarios, 10-500 miligramos diarios y, especialmente, 30-100 miligramos diarios, dependiente, como es habitual, del modo exacto de administración, la indicación que constituye el objeto de la administración, el sujeto implicado y su peso corporal, y, además, la preferencia y experiencia del médico o veterinario responsable.

Ejemplos

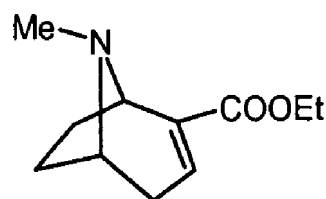
La invención es ilustrada con referencia a los siguientes ejemplos, que no tratan de limitar, en ninguna forma, el ámbito reivindicado de la invención.

Materias iniciales

Fue preparada por un procedimiento conocido (J.F. Casale, *Ciencia Forense Internacional*, 33 (1987) 275-298).

(-)-2-Carbomethoxytropinona

Fue sintetizado en forma similar.

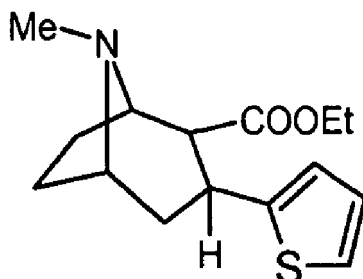
Método A

A una solución removida de (+)-2-Carbomethoxytropinona (37,4 grs.) en alcohol de metilo (1.5 L) a -45°C, se le añadió borohidrido de sodio (37 grs.) en pequeñas porciones, de tal forma que la temperatura interna se mantuvo entre -45°C y -35°C. La mezcla reactiva fue removida a -45°C durante 2 horas, y apagada mediante la añadidura, gota a gota, de ácido hidrolórico (120 ml.), manteniéndose la temperatura a -45°C. La mezcla reactiva se dejó calentar a temperatura ambiente y se removió durante toda la noche. La mezcla reactiva se concentró a un volumen de aproximadamente 120 ml., se le añadió agua (500 ml.) y se lavó con etero de ditilo (3 x 100 ml.). En la fase acuosa se añadió 25% de amoníaco (aq.) hasta conseguir un pH de entre 10-11 y se extrajo con diclorometano (4 x 200 ml.). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio) y evaporadas hasta conseguir un aceite. El aceite fue disuelto en acetato de etilo (370 ml.) y se añadió una solución de etóxido de sodio (de 7 grs. de sodio). La solución resultante fue calentada al reflujo durante 3 horas, enfriada a temperatura ambiente y evaporada hasta conseguir un aceite. Se añadió tolueno (0,5 l.) al residuo y se evaporó hasta conseguir un aceite, lo que se repitió. El producto, de 30 gramos (79% de la materia inicial) es un aceite.

Etilestero de (+)-Ecgonina

Fue sintetizado en forma similar de (-)-2-Carbometoxitropinona

Método B

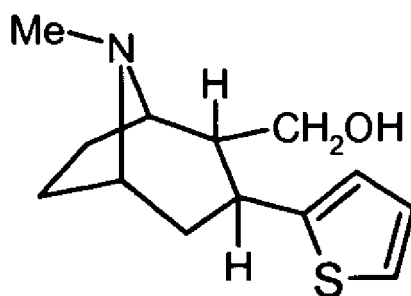
*(2R,3S)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-azabirido[3.2.1]octano-2-estero etilo de ácido carboxílico*

Una solución de etilestero de (-)-ecgonina (4.9 mg; 25 mmol) en tolueno anhidroso (60 ml.) fue añadida a una solución removida de 2-tienilomagnesiobromido (48 mmol) en Et₂O anhidroso (100 ml.) a -40°C, de tal forma que la temperatura interna se mantuvo entre -20°C y -40°C. La mezcla reactiva fue removida entre -20°C y -40°C durante 90 minutos, o hasta que el TLC indicó la transformación completa del material de inicio. La mezcla reactiva fue vertida en una mezcla de HCl concentrado (20 ml.) y hielo (200 ml.), y removida durante 20 minutos. La fase acuosa fue lavada con Et₂O (2 x 30 ml.), y convertida en alcalina a un pH 10-11 usando 4 M NaOH. La fase acuosa se extrajo usando CH₂Cl₂ (4 x 100 ml.) y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas hasta la sequedad para producir 5.36 grs. (80%) de un aceite. Una mezcla del aceite, en estado crudo, de NaOMe (4 ml., 2 M) y de MeOH (100 ml.) se reflujo durante 40 horas y, entonces, se evaporó hasta la sequedad. Se le añadió agua (50 ml.) y se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 50 ml.). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas hasta la sequedad para producir 4.2 gr. (63% de la composición inicial) en forma de aceite.

(2R,3S)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-azabiriclo[3.2.1]octano-2-estero etilo de ácido carboxílico

Se sintetizó de una forma similar a partir de etilestero de (+)-ecgonina

Método C

*(2R,3S)-(8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol*

A una mezcla de (2R,3S)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-estero etilo de ácido carboxílico (3.65 grs., 13.75 mmol) y tolueno, se le añadió Al-Rujo (6 ml. 65%, 20 mmol) a 0°C. La mezcla fue removida a 0°C durante una hora. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio acuoso (20 ml., 4 M), seguida por agua caliente (50°C, 150 ml). La mezcla fue extraída con tolueno (2 x 100 ml.) La mezcla fue secada (MgSO₄) y evaporada. El producto fue aislado en forma de cristales. Mp: 153.7-157.5°C. Resultado: 2.04 grs. (63% de la materia inicial).

(2R,3S)-(8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-bidido[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol

Se sintetizó de forma similar a partir de (2R,3S)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-estero etilo de ácido carboxílico.

ES 2 335 664 T3

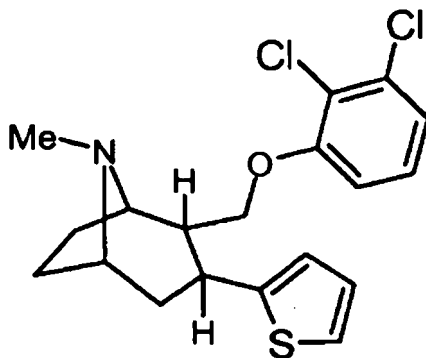
Los siguientes compuestos fueron preparados en forma análoga utilizando los métodos descritos *supra*.

(2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(5-doro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 172-176°C

(2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(5-cloro-furan-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 88-145°C

(2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 164.5-167°C

Método D



(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico. Se removió durante 1 hora a 0°C una mezcla de (2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol (1,74 gr; 7.36 mmol), p-toluenosulfonilclorido (1,75 mgr; 9.2 mmol) y piridina (10 ml) en CH₂Cl₂ anhidroso. A la mezcla reactiva se añadió H₂O (50 ml.) e hidróxido de sodio acuoso (5 ml., 4 M). El intermediario O-tosilatado cristalino fue aislado mediante filtrado. Mp: 115.4-120.3°C. Producción: 2.42 grs. (84% de la materia inicial). Se añadió NaH (200 mgrs, 60%, 5.2 mmol) a una mezcla removida de 2,3-diclorofenol (820 mg; 5.0 mmol) e intermediario O-tosilatado (1.17 grs., 3.0 mmol) en DMF (15 ml.). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml.). La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml.). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas hasta la sequedad. Una columna de cromatografía (acetona: MeOH: NH₃ (1% acuoso) = 9:1:1) produjo 940 mgrs. (82%) de producto. La base libre fue convertida en sal de ácido fumárico. Mp: 151.5°C.

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2*R*,3*S*)-(8-Metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 203.1°C.

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 156.4-205.9°C.

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2*R*,3*S*)-(8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 189.7-214.1°C.

ES 2 335 664 T3

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(2-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(2-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-metilo-3-(3-furano)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 125.9-128.0°C.

(2R,3S)-2-(1-Naftilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico.

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 154-155°C.

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-furan-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido cítrico

Se sintetiza de forma similar a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(5-cloro-furan-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 145°C.

ES 2 335 664 T3

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano base libre

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp aceite.

(2R,3S)-2-(2,3-Dimetóxidofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 151.4-156.3°C.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano base libre

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 61-67°C.

(2R,3S)-2-(2-naftilo)-8-Metilo-3-(5-doro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8 Metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 215-217°C.

(2R,3S)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano base libre

Se preparó de acuerdo con el método D a partir de (2R,3S)-(8-Metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-ilo)-metanol. Mp 94.8-129°C.

Método E

(2R,3S)-2-(2,3-Didorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico. Se removió durante 0.5 horas a temperatura ambiente una mezcla de (2R,3S)-2-(2,3-diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico (0,69 gr; 1.8 mmol), 1-cloroetilcloroformato (1 ml) y tolueno (25 ml). La mezcla fue removida a 100°C durante 70 horas. A la mezcla reactiva se añadió agua (20 ml.) y fue removida al reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se añadió amoniaco (50 ml, 1M) seguido por extracción con dietilétero (3 x 50 ml). El producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice y una mezcla de diclorometano:metanol: amoniaco acuoso (90:9:1), como fase líquida. El aceite resultante (0,49 grs, 1,33 mmol) fue transformado en sal de ácido fumárico removiéndolo en etanol (25 ml.) y ácido fumárico (175 mg, 1,5 mmol), seguido de enfriamiento y filtración. Mp 201.2°C.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico

Fue preparado de acuerdo al método E a partir de (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano. Mp 199.1°C.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

ES 2 335 664 T3

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3S)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3S)-2-(1-naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-H-3-(3-turanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se sintetiza, de forma similar, a partir de *(2R,3R)-2-(1-naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-turanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano*.

Ejemplos de testado*Actividad de inhibición in vitro*

5 Se testaron un cierto número de compuestos sobre su capacidad de inhibición de la reabsorción de los neurotransmisores monoaminas: dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) en sinaptosomas como los descritos en la patente mundial 97/16451.

10 Los valores de testado son dados como IC₅₀ (la concentración (μM) de la sustancia de testado que inhibe la ligazón específica de ³H-Da, ³H-NA, o ³H-5-HT al 50%).

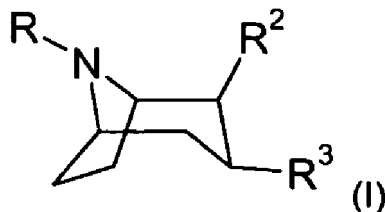
Los resultados de testado obtenidos por el testado de compuestos selectos de la presente invención aparecen en la tabla inferior:

TABLA 1

Sustancia de Ensayo	Reabsorción –DA IC ₅₀ (μM)	Reabsorción –NA IC ₅₀ (μM)	Reabsorción – 5HT IC ₅₀ (μM)
1 ^{er} Compuesto del método D;(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico.	0.30	0.0019	0.00052
2 ^{do} Compuesto del método D;(2R,3S)-2-(1Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico	0.36	0.0036	0.00042
5 ^{to} Compuesto del método D;(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico.	0.31	0.00090	0.00036
6 ^{to} Compuesto del método D;(2R,3S)-2-(1Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico	0.92	0.0030	0.00053
1 ^{er} Compuesto del método E;(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico	0.074	0.0018	0.00074
2 ^{do} Compuesto del método E;(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano sal de ácido fumárico		0.19	0.00054

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 8-aza-biciclo[3.2.1] de la fórmula general (1):



o de cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que

R representa hidrógeno o C₁₋₆-alcílico;

R² representa -CH₂-X-R^a;

En el cual X representa -O ó -S-;

R^a representa fenilo o naftilo,

Fenilo o naftilo que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustitutivos seleccionados del grupo consistente en:

Halo, hidróxido, amino, ciano, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethylóxido, C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₇-cicloalcóxido, C₁₋₆-alcílico, C₃₋₇-cicloalcílico, C₂₋₆-alcénilo y C₂₋₆-alcínilo;

R³ representa heteroarilo;

Heteroarilo que se puede sustituir, opcionalmente, con uno o más sustitutivos seleccionados del grupo consistente en:

Halo, hidróxido, amino, ciano, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethylóxido, C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₇-cicloalcóxido, C₁₋₆-alcílico, C₃₋₇-cicloalcílico, C₂₋₆-alcénilo y C₂₋₆-alcínilo.

2. El compuesto químico de la reivindicación 1, en la que

R representa hidrógeno o metilo.

3. El compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que

R^a representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo o uno o más alcóxido.

4. El compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que

R^a representa naftilo.

5. El compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

R³ representa tienilo, sustituido opcionalmente con uno o más halo o alcóxido.

6. El compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

R₃ representa furilo, sustituido opcionalmente con uno o más halo o alcóxido.

ES 2 335 664 T3

7. El compuesto químico de la reivindicación 1, en la que

R representa hidrógeno o metilo;

X representa -O-;

R^a representa 2,3-diclorofenilo, 2,3-difluorfenilo, 2,3-dimetóxidofenilo o naftilo; y

R³ representa tienilo o furilo,

sustituido opcionalmente con uno o más halo o alcóxido.

8. El compuesto químico de la reivindicación 1, que es

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-metilo-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-cloro-furan-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-metilo-3-(5-metóxido-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2-naftilo)-8-metilo-3-(5-cloro-tien-2-ilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Difluorfenoximetilo)-8-metilo-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2*R*,3*S*)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

ES 2 335 664 T3

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

5 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

10 (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

15 (2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-tienilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

20 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(2-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

(2R,3S)-2-(2,3-Diclorofenoximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

25 (2R,3S)-2-(1-Naftiloximetilo)-8-H-3-(3-furanilo)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

O cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 9. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o de cualquiera de sus isómeros o de una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 10. El uso de un compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o de cualquiera de sus isómeros o de una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.

40 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o afección de un mamífero, incluyendo un humano, siendo dicha enfermedad, trastorno o afección sensible a la inhibición de reabsorción de neurotransmisores monoaminas en el sistema nervioso central.

45 12. El uso, de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o afección es trastornos del humor, depresión, depresión atípica, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno del humor inducido por el consumo de sustancias, pseudo-demencia, síndrome de Ganser, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, ataques de pánico, déficit de memoria, trastorno de la memoria, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos de la alimentación, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia por edad avanzada, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo demencial de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunciones de la memoria en la edad avanzada, fobia específica, fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, drogadicción, uso incorrecto de drogas, abuso de drogas, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de tabaco, adición al alcohol, alcoholismo, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, dolor de cabeza debido a la tensión, dolor de cabeza crónico debido a la tensión, dolor asociado con depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor debido al cáncer, dolor debido a intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor post-operativo, dolor post-ictus, neuropatía inducida por drogas, neuropatía diabética, dolor simpático sostenido, neuralgia trigeminal, dolor dental, dolor miofacial, dolor de miembro fantasma, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome de fase luteal tardía, síndrome postraumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia debida al estrés, incontinencia de ansia, incontinencia nocturna, eyaculación precoz, disfunción eréctil, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo, mutismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión post-ictus, daño cerebral inducido por ictus, daño neuronal inducido por ictus o enfermedad de Gilles de la Tourettes.

65