



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 918**

51 Int. Cl.:
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05790816 .2**
96 Fecha de presentación : **20.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1773829**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Derivados de amino-tropano, su preparación y sus aplicaciones en terapéutica.**

30 Prioridad: **29.07.2004 FR 04 08372**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.05.2009

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Braun, Alain;**
Cornet, Bruno;
Courtemanche, Gilles;
Crespin, Olivier y
Pascal, Cécile

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 319 918 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amino-tropano, su preparación y sus aplicaciones en terapéutica.

5 La presente invención se refiere a compuestos agonistas de los receptores de melanocortinas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

10 Los receptores de melanocortinas (MC-R) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a las proteínas G que presentan siete dominios transmembrana. Su vía de transducción pasa por la producción de AMPc (Cone, R. D., Recent Prog. Horm. Res., 1996, 51, 287). Actualmente se han descrito cinco subtipos de MC-R, MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, y se expresan en diferentes tejidos tales como el cerebro (MC3, 4, 5-R), las glándulas exocrinas (MC5-R), las suprarrenales (MC2-R) y la piel (MC1-R) para los principales. Los ligandos naturales de los MC-R son, para los agonistas, ACTH, α , β y γ -MSH, y para los antagonistas, proteína de agutí y proteína relacionada con el agutí. Ninguno de los ligandos naturales es muy selectivo para ninguno de los subtipos, a excepción de γ -MSH, que posee una cierta selectividad para MC3-R.

20 El sistema de melanocortina está implicado en numerosos procesos fisiológicos, que incluyen la pigmentación, inflamación, comportamiento alimentario y sexual (principalmente la función eréctil), equilibrio energético (regulación del peso corporal y almacenamiento lipídico), funciones exocrinas, protección y regeneración neuronal, inmunomodulación, analgesia, etc. ...

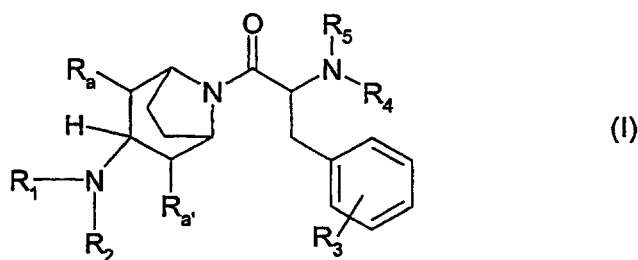
25 Particularmente, se ha demostrado que MC4-R está implicado en el comportamiento sexual (Van der Ploeg, L. H., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2002, 99, 11381 ; Martin, W. J., Eur. J. Pharmacol., 2002, 454, 71). También se ha demostrado, mediante modelos de ratones específicamente desprovistos de determinados MC-R (ratones knockout), que los MC-R centrales (MC3 y 4-R) estaban implicados en el comportamiento alimentario, obesidad, metabolismo y equilibrio energético (Huszar, D., Cell, 1997, 88(1), 131; Chen, A. S., Nat. Genet., 2000, 26(1), 97; Butler, A.A., Trends Genet., 2001, 17, S50-S54). Así, los ratones knockout MC4-R son hiperfágicos y obesos. Paralelamente, los antagonistas de MC3 y/o 4R favorecen la ingesta de alimentos, mientras que la estimulación de los MC4-R por un agonista endógeno, tal como α -MSH, produce una señal de saciedad.

30 Estas observaciones hacen pensar que la estimulación de MC3-R y/o de MC4-R central, reduciendo la ingesta de alimentos y el peso corporal, es una aproximación prometedora para tratar la obesidad, riesgo que agrava otras numerosas patologías (hipertensión, diabetes, ...). Así, las investigaciones han permitido identificar en un primer momento péptidos, pseudo-péptidos o péptidos cíclicos, capaces de interactuar con los MC-R y de modular así la ingesta de alimentos.

40 Con el fin de mantener a largo plazo una pérdida de peso eficaz y limitar así las co-morbilidades, debe considerarse un tratamiento diario a largo plazo. Esto implica que un medicamento para esta indicación terapéutica debe poder administrarse por una vía simple para el paciente. La vía oral debe por lo tanto anteponerse. Ahora bien, los compuestos peptídicos no son generalmente los más apropiados para responder a esta obligación. Esta es la razón por la que es importante desarrollar moléculas pequeñas no peptídicas.

45 En esta óptica, las solicitudes internacionales PCT publicadas con los números WO 02/059095, WO 02/059108, WO 03/009850 y WO 03/061660 describen derivados de tipo piperazina. Otras solicitudes describen derivados de tipo piperidina, tales como WO 03/092690 y WO 03/093234. Las solicitudes WO 99/64002 y WO 01/70337 describen derivados de tipo espiro-piperidina. La solicitud WO 01/91752 describe derivados que contienen un resto piperidina fusionado con un núcleo pirazolilo. La solicitud WO 02/059107 describe derivados de tipo piperidina y piperacina sustituidos con una estructura bicíclica. Las solicitudes WO 02/059117, WO 02/068388 y WO 03/009847 describen derivados de tipo piperidina y/o piperacina sustituidos con un núcleo fenilo. En cuanto a la solicitud WO 03/094918, ésta describe derivados de tipo piperacina sustituidos con un núcleo fenilo o piridinilo. También se pueden citar las solicitudes WO 00/74679, WO 01/70708, WO 02/15909, WO 02/079146, WO 03/007949 y WO 04/024720, que describen derivados de tipo piperidina sustituida, o también la solicitud WO 04/037797; los compuestos descritos en estas solicitudes de patentes contienen siempre una función amida, que mimetiza las estructuras peptídicas conocidas anteriormente.

55 Haciendo frente a la necesidad constante de mejorar las terapias existentes para las patologías citadas anteriormente, los inventores se han propuesto como objetivo proporcionar compuestos nuevos agonistas de los receptores de las melanocortinas. La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula (I)



ES 2 319 918 T3

en la que:

R_a y $R_{a'}$, idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo,

R_2 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_x-(CO)_y-Y$ o $-(CO)_y-(CH_2)_x-Y$, en la que:

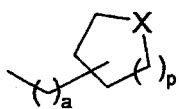
- $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ,
- $y = 0$ ó 1 ,
- Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o $-NR_{11}R_{12}$, siendo Y diferente de un átomo de hidrógeno cuando $x = y = 0$,
- R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi o $-NR_{13}R_{14}$, o bien R_{11} y R_{12} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica que comprende de 4 a 10 eslabones y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales y/o de 1 a 3 insaturaciones etilénicas o acetilénicas, estando este ciclo sustituido opcionalmente en cualquier posición con 1 a 3 grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi, Como ejemplos de dichas estructuras cíclicas, se pueden citar los grupos pirrolidinilo, morfolinilo, pirrolinilo, isoindolinilo, etc ...,
- R_{13} y R_{14} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi, o bien R_{13} y R_{14} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica tal como se ha definido anteriormente,

R_3 representa 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes los unos de los otros, situados en cualquier posición del núcleo al que están unidos y se eligen entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, $-OR$, $-NRR'$, $-CO-NRR'$, $-NR-COR'$, $-NR-CO-NRR'$, $-NR-COOR'$, $-NO_2$, $-CN$ y $-COOR$, en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

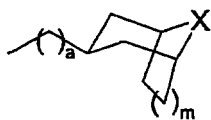
R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo,

R_4 se elige entre:

(1) un grupo de fórmula (a), (b) o (c) sustituido opcionalmente con un grupo oxo:



(a)



(b)



(c)

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a), (b) y (c) pueden estar sustituidos, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes los unos de los otros, y en las que:

$a = 0, 1, 2$ ó 3 ,

$p = 0, 1, 2$ ó 3 ,

$m = 0, 1$ ó 2 ,

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un eslabón $-C(R_6)(R_7)-$ o $-N(R_{10})-$,

R_6 se elige entre:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno
- un grupo $-(CH_2)_x-OR_8$, $-(CH_2)_x-COOR_8$, $-(CH_2)_x-NR_8R_9$, $-(CH_2)_x-CO-NR_8R_9$ o $-(CH_2)_x-NR_8-COR_9$, en los que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y R_8 y R_9 son tales como se definen a continuación,
- un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-CO$ -alquilo, $-CO$ -cicloalquilo, $-CO$ -heterocicloalquilo, $-CO$ -arilo, $-CO$ -heteroarilo, $-CO$ -alquilarilo o $-CO$ -alquil-

ES 2 319 918 T3

heteroarilo, -CS-alquilo, -CS-cicloalquilo, -CS-heterocicloalquilo, -CS-arilo, -CS-heteroarilo, -CS-alquilarilo, -CS-alquilheteroarilo, -CS-NR₈R₉, -C(=NH)-NR₈R₉,

- un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado o no situado en posición espiro en el ciclo de fórmula (a) al que está unido,
- un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo,

R₇ se elige entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, -OR, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-alquilarilo, -O-alquilheteroarilo, -NRR', -CO-NRR', -NR-CO-R', -NR-CO-NRR', -NR-COOR', -NO₂, -CN y -COOR, en los que R y R' son como se definen a continuación,

R₈ y R₉ se eligen independientemente el uno del otro entre un átomo de hidrógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, -CO-alquilo, -CO-cicloalquilo, -CO-heterocicloalquilo, -CO-arilo, -CO-heteroarilo, -CO-alquilarilo, -CO-alquilheteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterocicloalquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-alquilarilo, -SO₂-alquilheteroarilo, -C(=NH)-NRR', -COOR, -CO-NRR', -CS-NRR' y -(CH₂)_x-OR, en los que x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y R y R' son tales como se definen a continuación, estando los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos R, R', -OR, -NRR', -CO-NRR', -NR-CO-R', -NR-CO-NRR', -NO₂, -CN y -COOR, OCOR, COR, OCONRR', NR₈COOR'

o bien R₈ y R₉ forman juntos un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

R₁₀ se elige entre:

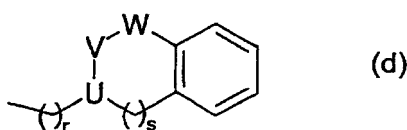
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo -(CH₂)_x-OR₈, -(CH₂)_x-COOR₈, -(CH₂)_x-NR₈R₉, -(CH₂)_x-CO-NR₈R₉ o -(CH₂)_x-NR₈-COR₉, en los que x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y R₈ y R₉ son tales como se han definido anteriormente,
- un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo,
- un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, -CO-alquilo, -CO-cicloalquilo, -CO-heterocicloalquilo, -CO-arilo, -CO-heteroarilo, -CO-alquilarilo, -CO-alquilheteroarilo, -CS-alquilo, -CS-cicloalquilo, -CS-heterocicloalquilo, -CS-arilo, -CS-heteroarilo, -CS-alquilarilo, -CS-alquilheteroarilo, -CS-NR₈R₉, -C(=NH)-NR₈R₉, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterocicloalquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-alquilarilo, -SO₂-alquilheteroarilo o -SO₂-NR₈R₉, en los que R₈ y R₉ son tales como se han definido anteriormente,
- o bien R₁₀ forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de fórmula (a), pero no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende de 3 a 5 eslabones,

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o bien R y R' pueden formar juntos un cicloalquilo o un heterocicloalquilo.

estando los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos R, R', -OR, -NRR', -CO-NRR', -NR-CO-R', -NR-CO-NRR', -NO₂, -CN y -COOR, OCOR, COR, OCONRR', NR₈COOR'

(2) un grupo de fórmula -A-R₁₈, -A-CH=N-R₁₉, -A-N(R₂₀)-A'-R₁₉, -A-CO-N(R₂₀)-A'-R₁₉, -A-CH(NH₂)-R₁₉ o -A-N(R₂₀)-COO-A', en los que A y A' representan un grupo alquilo lineal o ramificado, R₁₈ representa un átomo de halógeno o un grupo -NH₂, hidroxilo o fenilo, R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, fenilo, bencilo o heteroarilo y R₂₀ representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo,

(3) un grupo de fórmula (d):



sustituido opcionalmente, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R₇, idénticos o diferentes los unos de los otros, tales como se han definido anteriormente y en la que r es igual a 1, 2 ó 3, s es igual a 0 ó 1, y uno de U, V o W representa

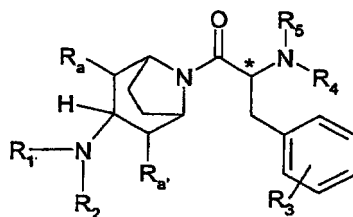
ES 2 319 918 T3

un átomo de nitrógeno, representando los otros entre U, V y W eslabones metileno (es decir, eslabones $-\text{CH}_2-$ para V y W y un eslabón $-\text{CH}-$ para U), o

(4) un grupo $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3.

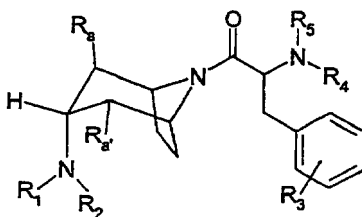
Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un átomo de carbono asimétrico. Pueden existir pues en forma de enantiómeros o de diastereómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se prefieren aquellos en los que el átomo de carbono, identificado con el asterisco * en la fórmula siguiente, presenta una configuración (R):



Los compuestos de fórmula (I) según la invención también pueden existir en forma de mezclas de conformeros, que también forman parte de la invención. Además, pueden existir en forma de isómeros cis o trans, o en forma de isómeros endo o exo. Estos isómeros, así como su mezcla, forman parte de la invención.

A este respecto, el núcleo tropano de los compuestos de fórmula (I) según la invención presenta ventajosamente una configuración endo, tal como la representada a continuación:



Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales por adición de ácidos. Tales sales de adición son parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también son parte de la invención.

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado o insaturado (es decir, que comprende entre 1 y 3 insaturaciones de tipo etilénico o acetilénico), que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, lineal, cíclico o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, neo-pentilo, etc.... y los grupos cicloalquilo definidos a continuación, así como los grupos alquilo ciclados solamente en parte, tal como el grupo metil-ciclopropilo. Dicho grupo alquilo puede estar sustituido con 1 o varios grupos (por ejemplo con 1 a 6 grupos) elegidos entre los átomos de halógeno (que resulta por ejemplo en un grupo $-\text{CF}_3$) y los grupos R, R', -OR, -NRR', -CO-NRR', -NR-CO-R', -NR-CO-NRR', -NO₂, -CN y -COOR, OCOR, COR, OCONRR', NRCOOR', en los que R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o pueden formar juntos un cicloalquilo o heterocicloalquilo,
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende entre 3 y 8 átomos de carbono, estando todos los átomos de carbono implicados en la estructura cíclica. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. ... Dicho grupo cicloalquilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente para el grupo alquilo;

ES 2 319 918 T3

- un grupo heterocicloalquilo: un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende además entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Dicho grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente para el grupo cicloalquilo y puede comprender una o varias, por ejemplo 1 ó 2, insaturaciones etilénicas o acetilénicas. Como ejemplos de grupos heterocicloalquilo, se pueden citar los grupos piperidinilo y tetrahidropirano;
- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 eslabones, por ejemplo un grupo fenilo. Dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1 o varios grupos (por ejemplo con 1 a 6 grupos) elegidos entre los átomos de halógeno (que resulta por ejemplo en un grupo -CF₃) y los grupos alquilo, R, R', -OR, -NRR', -CO-NRR', -NR-CO-R', -NR-CO-NRR', -NO₂, -CN, COR y -COOR, en los que R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o pueden formar juntos un cicloalquilo o heterocicloalquilo,
- un grupo alquilarilo: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, él mismo sustituido con un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente. Dicho grupo alquilarilo es por ejemplo un grupo bencilo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 eslabones y que comprende entre 1 y 6 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Como ejemplo, se puede citar el grupo piridinilo y el grupo firilo. Dicho grupo heteroarilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente para el grupo arilo
- un grupo alquilheteroarilo: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, él mismo sustituido con un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar aquellos en los que R_a, R_{a'}, R₂, R₃, R₄ y R₅ son tales como se han definido anteriormente y R₁ representa un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o fenilo. De manera ventajosa, R₁ representa un grupo cicloalquilo, tal como un grupo ciclohexilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, también se pueden citar aquellos en los que R_a, R_{a'}, R₁, R₃, R₄ y R₅ son tales como se han definido anteriormente y R₂ se elige entre los grupos siguientes: -CO-R₁₅, -CO-NR₁₆R₁₇, -CO-NR₁₅-NR₁₆R₁₇, -CO-arilo, -CO-heteroarilo, -CO-(CH₂)_x-NR₁₆R₁₇, -(CH₂)_x-NR₁₆R₁₇, -(CH₂)_x-OH, -(CH₂)_x-arilo, -(CH₂)_x-heteroarilo, -(CH₂)_x-CO-R₁₅ y -(CH₂)_x-CO-NR₁₆R₁₇, en los que:

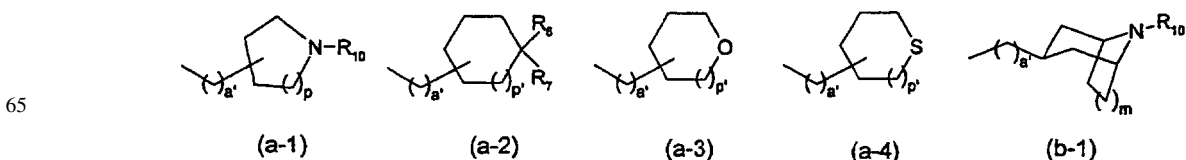
- x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y x' = 1, 2, 3 ó 4,
- R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi, y
- R₁₆ y R₁₇, idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi o bien R₁₆ y R₁₇ forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica que comprende de 4 a 10 eslabones y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales y/o de 1 a 3 insaturaciones etilénicas o acetilénicas, estando este ciclo sustituido opcionalmente en cualquier posición con 1 a 3 grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi,

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar más particularmente aquellos en los que R₂ representa un grupo -CO-NR₁₆R₁₇, en el que R₁₆ y R₁₇ representan grupos alquilo o alcoxi. R₂ representa ventajosamente un grupo -CO-NR₁₆R₁₇, en el que R₁₆ y R₁₇ representan grupos alquilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, también se pueden citar aquellos en los que R_a, R_{a'}, R₁, R₂, R₄ y R₅ son tales como se han definido anteriormente y R₃ representa 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes los unos de los otros, elegidos entre los átomos de halógeno. Ventajosamente, R₃ representa un único grupo, preferentemente un átomo de cloro.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, también se pueden citar aquellos en los que R_a, R_{a'}, R₁, R₂, R₃ y R₅ son tales como se han definido anteriormente y R₄ se elige entre:

- (1) un grupo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (b-1) siguientes:

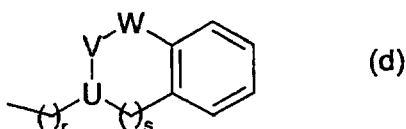


ES 2 319 918 T3

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (b-1) puede estar sustituido, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes los unos de los otros, tales como se han definido anteriormente, y en las que $a' = 0$ ó 1 , $p' = 0, 1$ ó $2, 3$; $p' = 0$ ó 1 , $m = 0, 1$ ó 2 y R_6 y R_{10} son tal como se han definido anteriormente,

(2) un grupo de fórmula $-A-R_{18}$ o $-A-CH=N-R_{19}$, en la que A , R_{18} y R_{19} son tales como se han definido anteriormente,

(3) un grupo de fórmula (d) tal como se ha definido anteriormente:

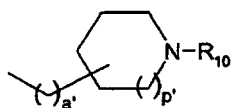


(4) un grupo $-(CH_2)_r$ -furilo o $-(CH_2)_r$ -piridinilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3.

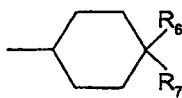
En los grupos de fórmulas (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (b-1) anteriores, se pueden citar en particular aquellos para los que R_6 representa un grupo $-NH_2$ o fenilo, R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R_{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, alquilarilo o forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de la fórmula (a-1), aunque no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende de 3 a 5 eslabones. Ventajosamente, R_{10} representa un átomo de hidrógeno en el grupo de fórmula (b-1) y, en el grupo de fórmula (a-1), un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo, bencilo o forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de la fórmula (a-1), aunque no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende 4 eslabones.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden también citar aquellos en los que: R_a , $R_{a'}$, R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen anteriormente y R_4 se elige entre:

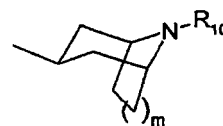
(1) un grupo de fórmula (a-5), (a-6) o (b-2) siguiente:



(a-5)



(a-6)

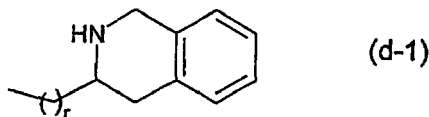


(b-2)

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a-5), (a-6) y (b-2) puede estar sustituido, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes entre sí, tal como se han definido anteriormente, y en las que $a' = 0$ ó 1 , $p' = 0$ ó 1 , $m = 0, 1$ ó 2 y R_6 y R_{10} son tal como se han definido anteriormente,

(2) un grupo de fórmula $-A-R_{18}$ o $-A-CH=N-R_{19}$, en la que A , R_{18} y R_{19} son tales como se han definido anteriormente,

(3) un grupo de fórmula (d-1), en la que $r = 1, 2$ ó 3 :



(4) un grupo $-(CH_2)_r$ -furilo o $-(CH_2)_r$ -piridinilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3.

En los grupos de fórmulas (a-5), (a-6), y (b-2) anteriores, se pueden citar en particular aquellos para los que R_6 representa un grupo $-NH_2$ o fenilo, R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R_{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, alquilarilo o forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de la fórmula (a-5), aunque no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende de 3 a 5 eslabones. Ventajosamente, R_{10} representa un átomo de hidrógeno en el grupo de fórmula (b-2) y, en el grupo de fórmula (a-5), un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo o bencilo o forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de la fórmula (a-5), aunque no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende 4 eslabones.

ES 2 319 918 T3

Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar igualmente aquellos en los que R_a , $R_{a'}$, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tales como se han definido anteriormente y R_5 representa 1 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. R_5 representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

5 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, también se pueden citar aquellos en los que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son tales como se han definido anteriormente y R_a y $R_{a'}$ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono. Ventajosamente, R_a y $R_{a'}$ representan independientemente el uno del otro átomos de hidrógeno o grupos metilo. Preferentemente, $R_a = R_{a'} = H$.

10 Entre los grupos R_6 definidos anteriormente, se pueden citar principalmente aquellos en los que R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NR_8R_9$ o arilo, en los que R_8 y R_9 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. También se pueden citar los grupos R_6 que representan un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$ o fenilo.

15 Entre los grupos R_7 definidos anteriormente, también se pueden principalmente aquellos en los que R_7 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, hidroxilo (correspondiente a un grupo $-OR$, en el que R representa un átomo de hidrógeno) o alcoxi (correspondiente a un grupo $-OR$, en el que R representa un grupo alquilo). R_7 representa ventajosamente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

20 Entre los grupos R_8 y R_9 definidos anteriormente, se pueden citar principalmente aquellos en los que R_8 y R_9 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

25 Entre los grupos R_{10} definidos anteriormente, se pueden citar principalmente aquellos en los que R_{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo (tal como un grupo fenilo) o alquilarilo (tal como un grupo bencilo) o bien R_{10} forma, con el átomo de nitrógeno que lo contiene y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica a la que está unido, aunque no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende de 3 a 5 eslabones.

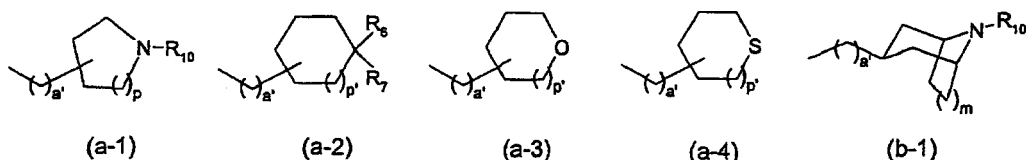
Entre los grupos R y R' definidos anteriormente, se pueden citar principalmente aquellos en los que R y R' representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

30 Cada una de las definiciones dadas anteriormente para los grupos R_a , $R_{a'}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R y R' se pueden combinar las unas con las otras de forma que se obtengan diferentes subgrupos de compuestos de fórmula (I) según la presente invención.

35 Se puede citar, por ejemplo, un subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, en el que:

- R_a y $R_{a'}$ representan independientemente entre sí de los átomos de hidrógeno o grupos metilo,
- R_1 representa un grupo alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,
- R_2 se elige entre los grupos siguientes: $-CO-R_{15}$, $-CO-NR_{16}R_{17}$, $-CO-NR_{15}-NR_{16}R_{17}$, $-CO$ -arilo, $-CO$ -heteroarilo, $-CO-(CH_2)_{x'}-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_x-NR_{16}R_{17}$, $-(CH_2)_x-OH$, $-(CH_2)_x$ -arilo, $-(CH_2)_x$ -heteroarilo, $-(CH_2)_{x'}$ - $CO-R_{15}$ y $-(CH_2)_{x'}$ - $CO-NR_{16}R_{17}$, en los que:
 - $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y $x' = 1, 2, 3$ ó 4 ,
 - R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi, y
 - R_{16} y R_{17} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi o bien R_{16} y R_{17} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica que comprende de 4 a 10 eslabones y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales y/o de 1 a 3 insaturaciones etilénicas o acetilénicas, estando este ciclo sustituido opcionalmente en cualquier posición con 1 a 3 grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi,
- R_3 representa 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes los unos de los otros, elegidos entre los átomos de halógeno,
- R_4 se elige entre:

(1) un grupo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (b-1) siguientes:



ES 2 319 918 T3

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (b-1) puede estar sustituido; en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 ; idénticos o diferentes entre sí, tal como se han definido anteriormente, y en las que $a' = 0$ ó 1, $p = 0, 1, 2$ ó 3, $p' = 0$ ó 1, $m = 0, 1$ ó 2 y R_6 y R_{10} son tal como se definen anteriormente,

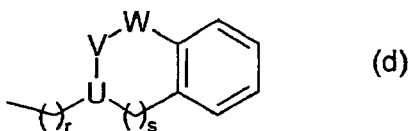
5

(2) un grupo de fórmula $-A-R_{18}$ o $-A-CH=N-R_{19}$, en la que A, R_{18} y R_{19} son tales como se han definido anteriormente,

10

(3) un grupo de fórmula (d) tal como se ha definido anteriormente:

15



20

(4) un grupo $-(CH_2)_r$ -furilo o $-(CH_2)_r$ -piridinilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3, y

- R_5 representa un átomo de hidrógeno.

25

Según otro objeto la invención se refiere a compuestos preferidos en particular a los compuestos de configuración endo, cuyos nombres siguen:

En las listas que siguen las cifras delante de las nomenclaturas de los productos corresponden a los nº de los ejemplos de los compuestos de la tabla

30

1: *N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-4-il-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

2: *N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-3-il-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

35

3: *N*-{8-[*N*-(4-aminociclohexil)-4-cloro-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

4: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

40

5: *N*-[8-(*N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

6: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

45

7: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

8: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(tetrahydro-3-tienil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

50

9: *N*-[8-(*N*-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

55

10: *N*-[8-(*N*-azepan-4-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

11: *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

60

12: *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

13: *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea

65

14: *N*-{8-(4-cloro-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N,N*-dietilurea

ES 2 319 918 T3

- 15: *N*-(8-{*N*-[(1-bencilpirrolidin-3-il)metil]-4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N,N*-dietilurea
- 5 16: *N*-[8-(4-cloro-*N*-pirrolidin-3-il-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 17: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N,N*-dietilurea
- 10 18: *N*-(8-[*N*-(2-aminoetil)-4-cloro-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 19: *N*-{8-[*N*-(3-aminopropil)-4-cloro-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 20: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*E*)-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 15 21: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(2-fluoro-1-metiletil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 22: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(3*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 20 23: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 25 24: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(2-furilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 25: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetil]-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 30 26: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 27: *N*-[8-(*N*-azetidín-3-il-4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea
- 35 28: *N*-(8-{*N*-[(1-bencilpirrolidin-3-il)metil]-4-cloro-*D*-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N',N'*-dietilurea.

40 En lo que viene a continuación, se entiende por grupo protector (Pg) un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante la síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green W. *et al.*, 1999, 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

45 Se entiende por grupo saliente (Lg), en lo que viene a continuación, un grupo que puede escindirse fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico, con salida de un par de electrones. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos lábiles son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos lábiles así como referencias para su preparación se proporcionan en "March's Advanced Organic Chemistry", J. March *et al.*, 5ª edición, 2001, EMInter Ed.

50

Se entiende por grupo Boc un grupo t-butoxicarbonilo, Bn un grupo bencilo, CBz un grupo benciloxycarbonilo, Fmoc un grupo 9-fluorenilmetil-carbamato, y por h las horas.

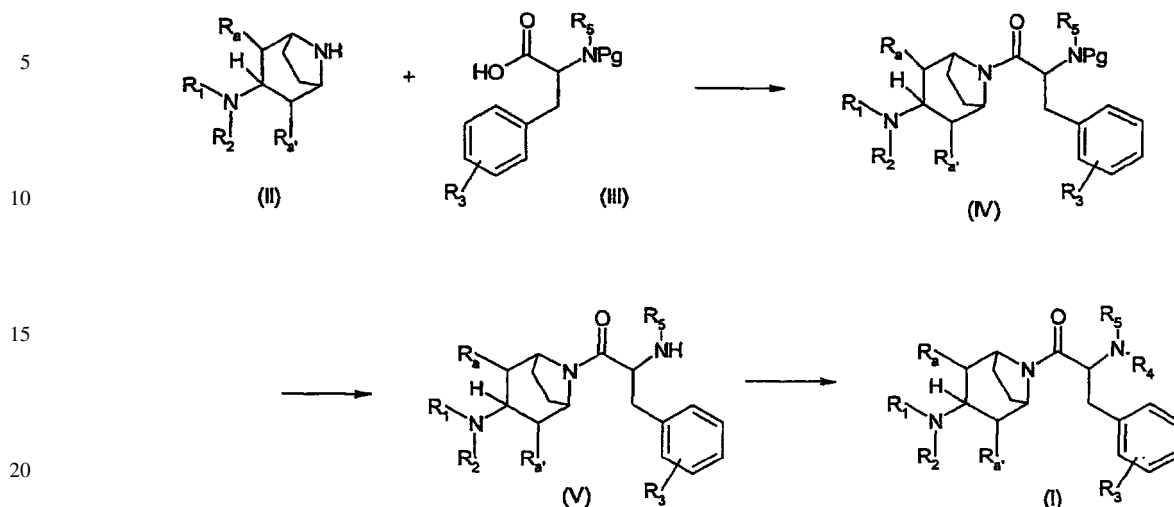
55 Según la invención se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento presentado en el esquema 1.

60

65

ES 2 319 918 T3

Esquema 1



Según el esquema 1, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por acoplamiento entre los intermedios de fórmula (II) y un aminoácido de fórmula (III) cuya función amina está protegida por un grupo protector Pg (por ejemplo, un grupo Boc, CBz o Fmoc) en condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, utilizando como agente de acoplamiento la diciclocarbodiimida, el hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio, en presencia o no de hidroxibenzo-triazol, y como base la trietilamina o la diisopropiletilamina en un disolvente tal como el dioxano, el diclorometano o el acetonitrilo.

Los aminoácidos de fórmula general (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos descritos en la bibliografía (Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α -Aminoacids*, Pergamon Press, Oxford, 1989).

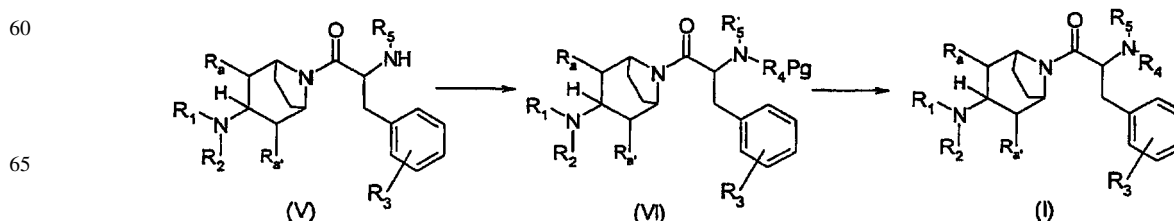
Los compuestos de fórmula (V) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (IV), por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica. Estos comprenden entre otros la utilización de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o dietiléter en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal apropiado en metanol o etanol en el caso de CBz, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían entre -10°C y 100°C .

En una última etapa, los compuestos de fórmula (I) se obtienen por aminación reductora, realizada poniendo los compuestos de fórmula (V) en presencia de un derivado del grupo R_4 de tipo oxo (aldehído o cetona), utilizando un reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia o no de un ácido de Bronsted (tal como ácido clorhídrico) o de Lewis (tal como tetraisopropóxido de titanio) en un disolvente tal como dicloroetano, diclorometano, ácido acético o metanol, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C . Los aldehídos derivados del grupo R_4 , cuando no son comerciales, se preparan a partir de los ácidos correspondientes por los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por transformación en amida de Weinreb en condiciones de acoplamiento peptídico, y después por reducción de ésta por un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio.

Los derivados del grupo R_4 de tipo cetona o aldehído pueden ser comerciales o pueden obtenerse por métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por acilación de la función amina o hidroxilo libre del derivado de tipo cetona.

Los compuestos de fórmula general (I), en los que R_4 responde a las fórmulas (a), (b), (c), (d), $-A-R_{18}$, $-A-N(R_{20})-A'-R_{19}$ y $-A-CH(NH_2)-R_{19}$, también pueden prepararse según el proceso presentado en el esquema 2.

Esquema 2



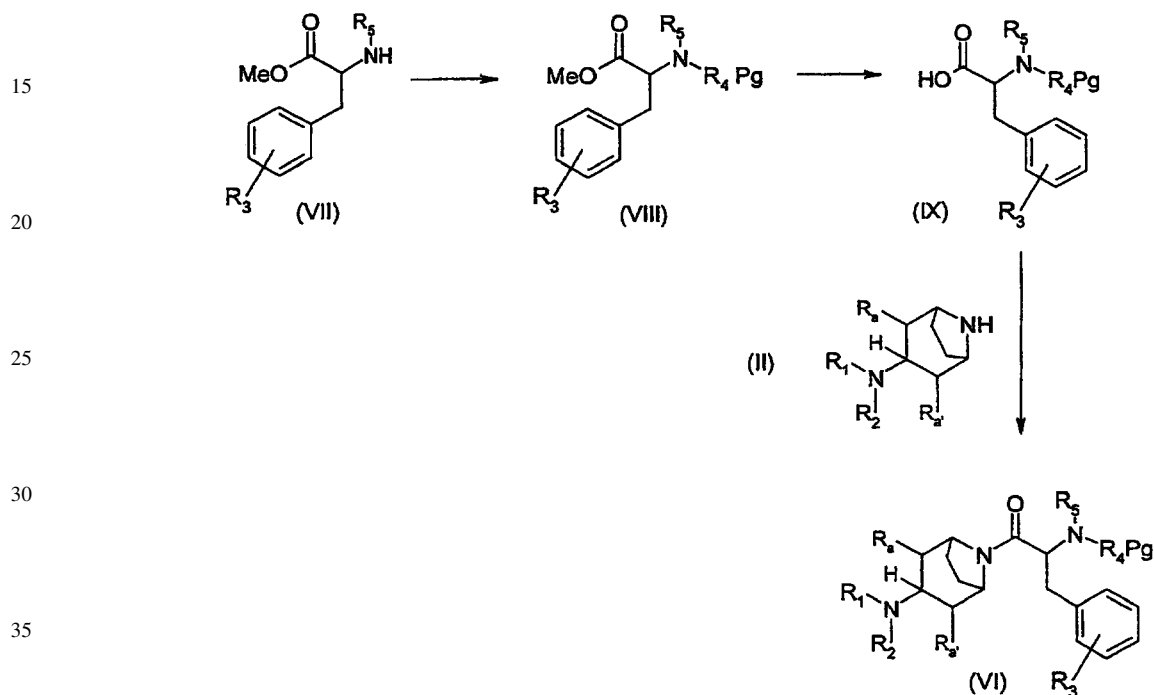
ES 2 319 918 T3

Según el esquema 2, los compuestos de fórmula (V), obtenidos como se ha descrito anteriormente en el esquema 1, se ponen en presencia de un derivado del grupo R_4 de tipo oxo (reacción de aminación reductora, como se ha descrito anteriormente en el esquema 1), conteniendo dicho grupo R_4 un grupo Pg protector de amina, para proporcionar los compuestos de fórmula (VI). La función amina de los compuestos de fórmula (VI) se desprotege por métodos conocidos por el experto en la técnica, como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) que llevan a los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el procedimiento presentado en el esquema 3.

10

Esquema 3



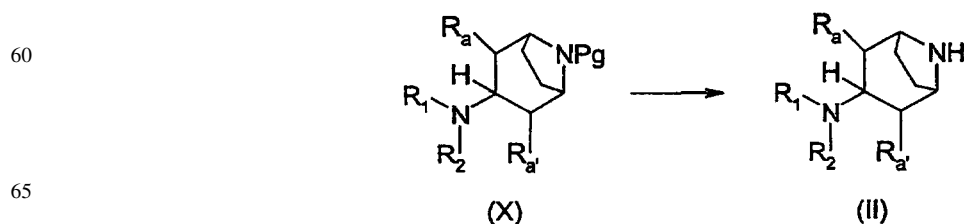
40 Según el esquema 3, los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse por aminación reductora, como se ha descrito anteriormente, realizada a partir de los aminoácidos de fórmula (VII). El aminoácido de fórmula (VII) está disponible comercialmente cuando $R_5 = H$, o puede prepararse por métodos descritos en la bibliografía (Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α -Aminoacids*, Pergamon Press, Oxford, 1989). En el caso en el que R_5 representa un grupo alquilo, los aminoácidos de fórmula (VII) se pueden preparar por alquilación del aminoácido comercial protegido en la función amina según métodos conocidos por el experto.

45 Los compuestos de fórmula (IX) pueden sintetizarse por saponificación de los ésteres de fórmula (VIII), por ejemplo en presencia de hidróxido de sodio o hidróxido de litio en un disolvente tal como metanol, tetrahidrofurano o agua, o una mezcla de estos disolventes.

50 Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden preparar por acoplamiento peptídico entre los intermedios de fórmula (II) y el aminoácido de fórmula (IX) en condiciones de acoplamiento peptídico tales como las descritas en el esquema 1.

55 Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener por el procedimiento presentado en el esquema 4.

Esquema 4

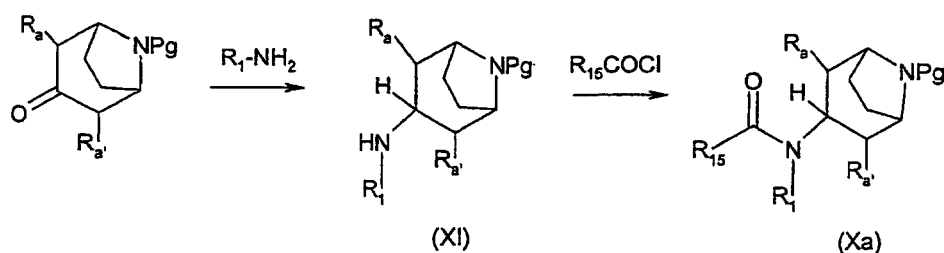


ES 2 319 918 T3

Según el esquema 4, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X) (en el que Pg es un grupo protector de amina, tal como se ha definido en el esquema 1), después de desproteger la función amina por métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica, como se ha descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula (X) se prepara según los métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto, adaptados en función de la naturaleza de los grupos R_1 y R_2 . Los esquemas 5 a 9 siguientes presentan ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (X) según diferentes naturalezas del grupo R_2 . Por ejemplo, en el caso en el que R_2 representa un grupo $-\text{CO}-R_{15}$, en el que R_{15} es tal como se ha definido anteriormente, la preparación del compuesto (Xa) correspondiente puede efectuarse según el esquema 5.

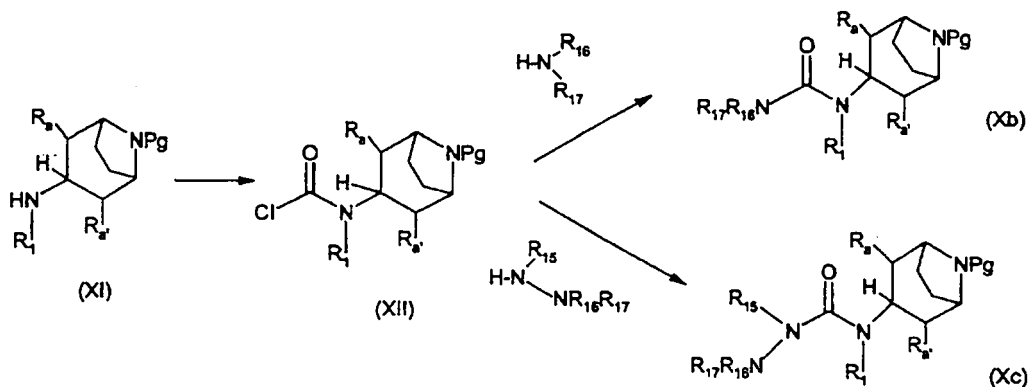
Esquema 5



Según el esquema 5, los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse por aminación reductora, en las condiciones descritas anteriormente, de la nortropanona cuya función amina está protegida (por ejemplo la Boc-nortropanona comercial). A continuación se obtienen los compuestos de fórmula (Xa) por reacción de los compuestos de fórmula (XI) con un cloruro de ácido de fórmula $R_{15}\text{COCl}$, en presencia de una base orgánica, tal como la trietilamina o la piridina, en un disolvente tal como el diclorometano o el tetrahidrofurano.

El esquema 6 presenta una vía de preparación de los compuestos de fórmula (Xb) y (Xc), que corresponden respectivamente a los compuestos de fórmula (X) en los que R_2 representa un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ y $-\text{CO}-\text{NR}_{15}-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, en los que R_{15} , R_{16} y R_{17} son tales como se han definido anteriormente.

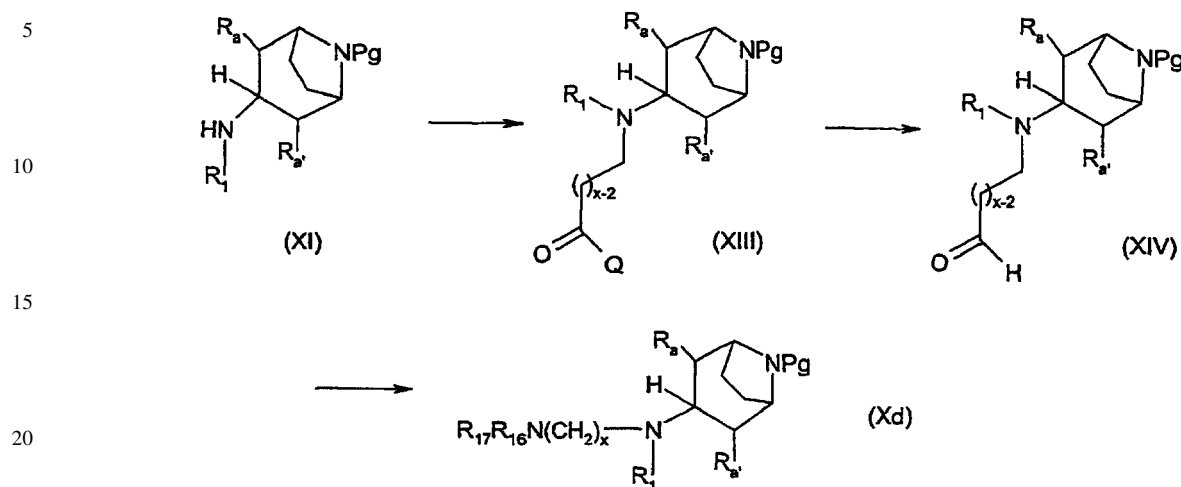
Esquema 6



Según el esquema 6, los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XI) por reacción con fosgeno, trifosgeno o triclorometilo cloroformato en diclorometano o tolueno en presencia de trietilamina o piridina y una amina a temperaturas que varían entre -10°C y 80°C . La reacción de los compuestos de fórmula (XII) con una amina de fórmula $\text{HN}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$ o una hidrazina de fórmula $\text{HN}(\text{R}_{15})(\text{NR}_{16}\text{R}_{17})$ resulta respectivamente en los compuestos de fórmulas (Xb) y (Xc).

El esquema 7 presenta una vía de preparación de los compuestos de fórmula (Xd), correspondiente a los compuestos de fórmula (X) en los que R_2 representa un grupo $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, en el que $x = 2, 3 \text{ ó } 4$ y en el que R_{16} y R_{17} son tales como se han definido anteriormente.

Esquema 7



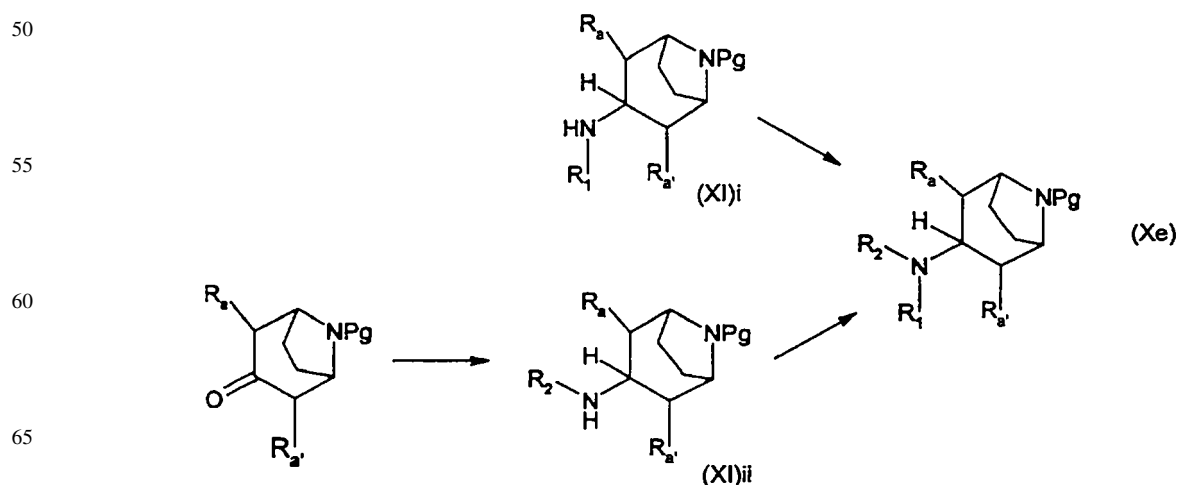
25 Según el esquema 7, los compuestos de fórmula (XIII) pueden obtenerse por aminación reductora realizada sobre los compuestos de fórmula (XI) en presencia de un aldehído de fórmula $Q-CO-(CH_2)_{x-2}-CHO$, en el que Q representa un grupo -O-alquilo o -N(O-alquilo)(alquilo), utilizando un reductor tal como se ha descrito anteriormente con relación al esquema 1.

30 Luego los compuestos de fórmula general (XIII) se pueden reducir para llevar a los aldehídos de fórmula (XIV), utilizando un reductor tal como el hidruro de diisobutilaluminio o el tetraaluminohidruro de sodio en el caso en el que Q sea un grupo -O-alquilo, o por reducción con hidruro de litio y aluminio en el caso en el que Q sea un grupo -N(O-alquilo)(alquilo) (por ejemplo -N(OMe)Me), obtenido por ejemplo por reacción de un organomagnesiano, tal como el cloruro de diisopropilmagnesio, sobre los compuestos de fórmula (XIII) en la que Q = -O-alquilo, en presencia de una alquilhidroxilalquilamina, tal como la N,O-dimetilhidroxilamina, en disolventes tales como el tetrahidrofurano o el dietiléter a temperaturas que varían de -78°C a 20°C .

40 Los compuestos de fórmula (Xd) se pueden preparar a continuación por aminación reductora realizada en presencia de una amina de fórmula $R_{17}R_{16}NH$, utilizando un reductor tal como se ha descrito anteriormente.

El esquema 8 presenta una vía de preparación de los compuestos de fórmula (Xe), correspondiente a los compuestos de fórmula (X) en los que R_2 representa un grupo $-(CH_2)_x$ -arilo (en el que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4) o $-(CH_2)_x$ -heteroarilo (en el que $x = 1, 2, 3$ ó 4).

Esquema 8



ES 2 319 918 T3

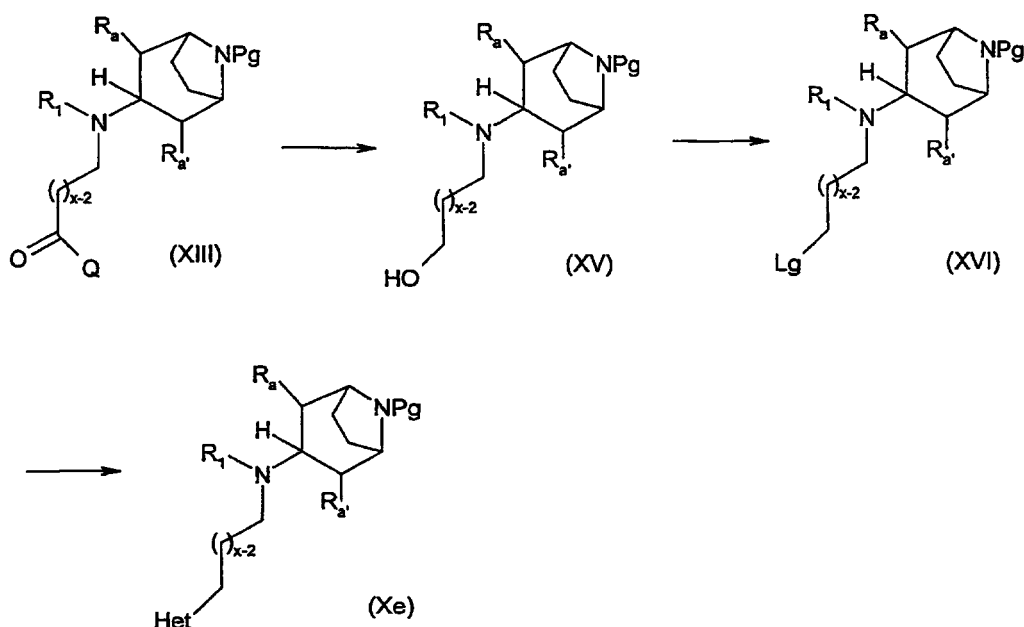
Según el esquema 8, los compuestos de fórmula (Xe) en los que R_2 representa un grupo $-(CH_2)_x$ -heteroarilo (en el que $x = 1, 2$ ó 3) pueden obtenerse por aminación reductora a partir de los compuestos de fórmula (XI)i, realizada en presencia de un aldehído de fórmula: heteroarilo- $(CH_2)_{x-1}$ -CHO, utilizando un reductor tal como se ha descrito anteriormente en relación con el esquema 1.

Se puede igualmente usar la misma reacción para obtener los compuestos de fórmula (Xd) utilizando un aldehído de fórmula $R_{17}R_{16}N-(CH_2)_{x-1}$ -CHO.

Los compuestos de fórmulas (XI)ii en los que R_2 representa un grupo $-(CH_2)_x$ -arilo (en el que $x = 0, 1, 2$ ó 3) pueden obtenerse por aminación reductora a partir de la nortropanona protegida en la función amina (tal como la Boc-nortropanona), realizada en presencia de una amina de fórmula: arilo- $(CH_2)_x$ -NH₂, utilizando un reductor tal como se ha descrito anteriormente en relación con el esquema 1. Los compuestos de fórmula (Xe) en los que R_2 representa un grupo $-(CH_2)_x$ -arilo se pueden obtener a continuación por aminación reductora a partir de los compuestos de fórmula (XI)ii, realizada en presencia de un derivado del grupo R_1 de tipo oxo.

El esquema 9 detalla una alternativa para la síntesis de los compuestos de fórmula (Xe) en los que R_2 representa un grupo $-(CH_2)_x$ -heteroarilo, en el que x es igual a 2 ó 3.

Esquema 9



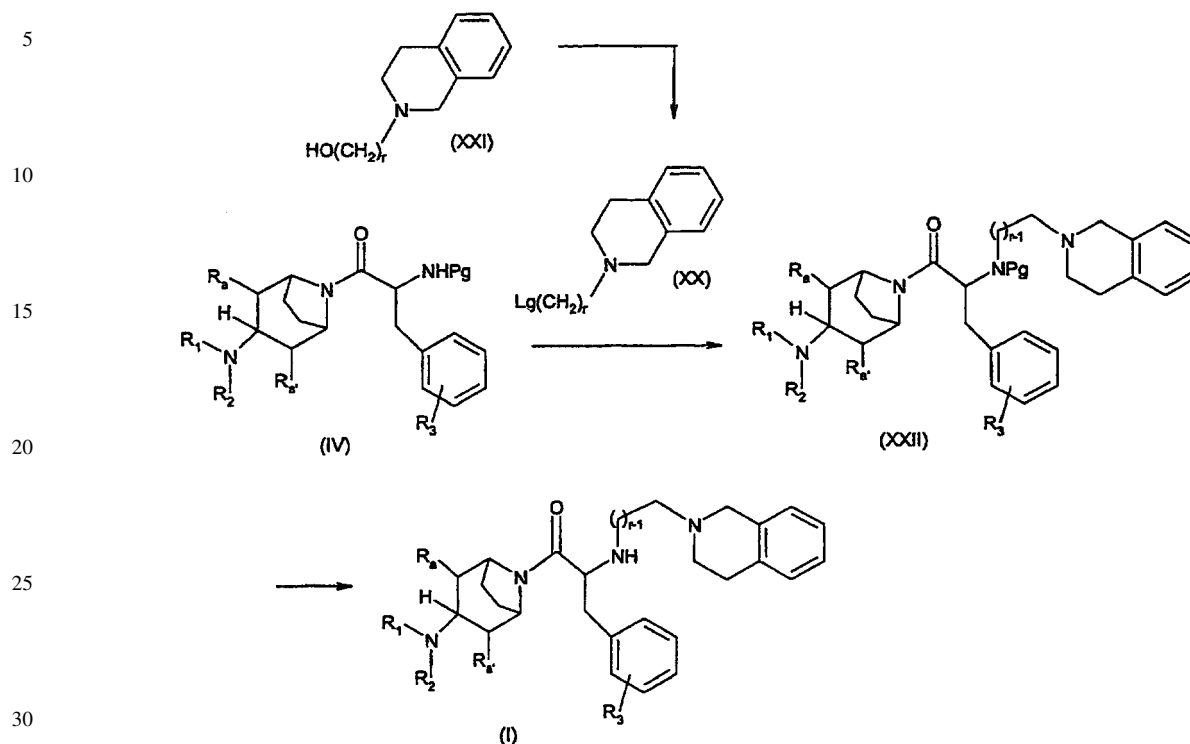
Según el esquema 9, los compuestos de fórmula (XIII) en los que Q representa un grupo -O-alquilo, se pueden reducir en los alcoholes correspondientes utilizando un reductor, tal como el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como el dietiléter o el tetrahidrofurano, a temperaturas que varían de -60°C a 20°C .

El grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (XV) se transforma a continuación en un grupo lábil (Lg), tal como el cloruro o el mesilato, por ejemplo por acción del tetrabromometano y la trifenilfosfina en un disolvente tal como el diclorometano, o por acción del cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica, tal como la trietilamina, a temperaturas que varían de -20°C a temperatura ambiente, para llegar a los compuestos de fórmula (XVI).

Los compuestos de fórmula (Xe) se sintetizan a continuación por una reacción de sustitución nucleófila entre los compuestos de fórmula (XVI) y el anión de un heteroarilo (grupo "Het").

El esquema 10 presenta una vía de preparación de los compuestos de fórmula (I), en los que R_4 representa un grupo de fórmula (d) tal como se ha definido anteriormente, en el que $r = 1, 2$ ó 3 , $s = 1$ y U representa un átomo de nitrógeno.

Esquema 10



35 Los compuestos de fórmula (XXII) pueden obtenerse por alquilación de los compuestos de fórmula (IV) [en la que $R_5 = H$] con tetrahydroisoquinolinas de fórmula (XX), sustituyendo el grupo saliente (Lg) de los compuestos de fórmula (XX) por el anión de los compuestos de fórmula (IV), formado por reacción con hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida a temperaturas que varían de -20°C a 60°C , o por reacción con diisopropilamiduro de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dietiléter a temperaturas que varían de -78°C a 25°C .

40 Los compuestos de fórmula (XX) se preparan en las condiciones clásicas, como por transformación del grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (XXI) en grupo saliente, tales como cloruro de mesilato, por ejemplo, por acción de tetrabromometano y trifenilfosfina en un disolvente tal como diclorometano o por acción de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina a temperaturas que varían de -20°C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXI) se sintetizan según los métodos de alquilación conocidos por el experto en la técnica de la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina comercial.

45 La función amina de los compuestos de fórmula (XXII) se desprotege, en las condiciones tales como las descritas en el esquema 1, para conducir a los compuestos de fórmula (I) [en la que $R_5 = H$ y $R_4 = 2$ -alquil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina].

50 Según una variante del esquema 1, en el caso en el que los compuestos de fórmula (I) comprenden, como grupo R_4 , un grupo de fórmula (a) de tipo ciclohexilo, es decir un grupo de fórmula (a) en la que $a = 0$, $p = 2$ y $X = -C(R_6)(R_7)-$, en el que R_6 representa un grupo $-OR_8$, siendo R_7 y R_8 tales como se han definido anteriormente, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede realizarse como se describe en el esquema 11.

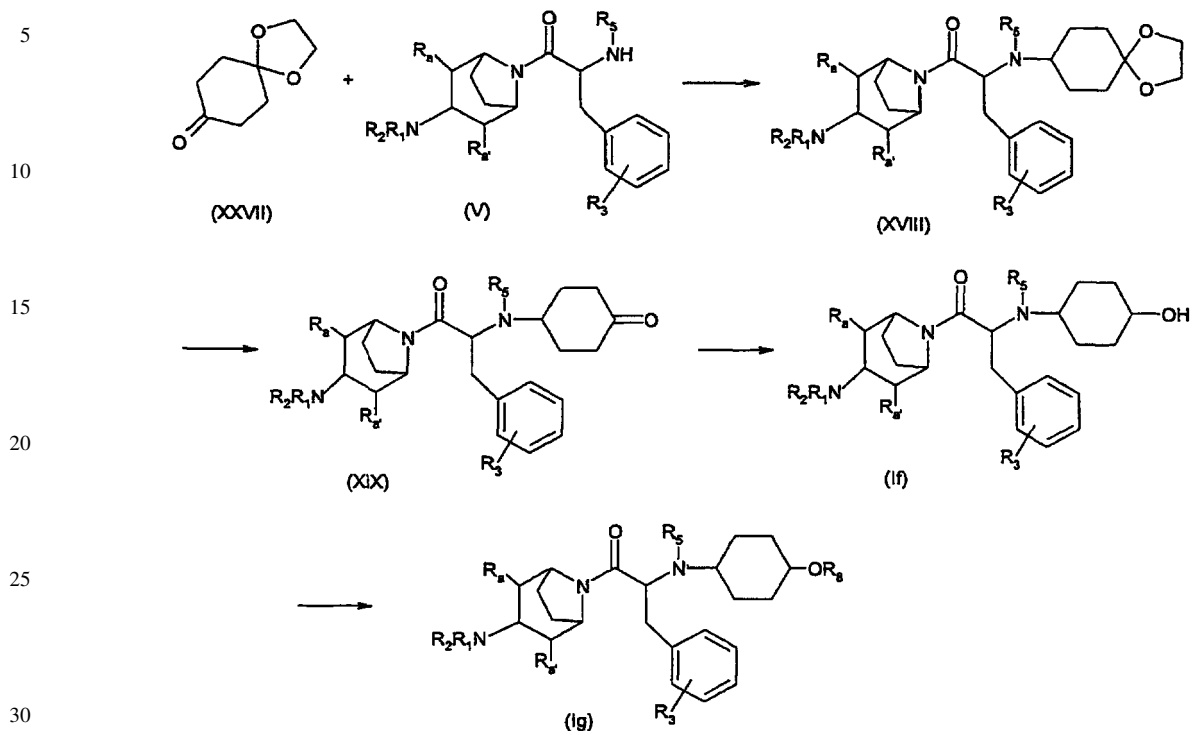
55

60

65

ES 2 319 918 T3

Esquema 11



Según el esquema 11, los compuestos de fórmula (XVIII) pueden obtenerse por una aminación reductora entre el compuesto de fórmula (XVII) comercial y los compuestos de fórmula (V), en las condiciones tales como se han descrito en el esquema 1.

La desprotección de la función oxo del compuesto de fórmula (XVIII) en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o piridinio tosilato en tetrahidrofurano o acetona a temperaturas comprendidas entre 0°C y 80°C conduce al compuesto de fórmula (XIX).

Los compuestos de fórmula (If) se preparan por reducción de los compuestos de fórmula (XIX) en condiciones tales como las descritas en el esquema 6.

Cuando R₈ es diferente a un átomo de hidrógeno, se realiza una funcionalización de los compuestos de fórmula (If), por ejemplo una alquilación en presencia de una base tal como el hidruro de sodio y de un derivado del grupo R₈ que comprende un grupo lábil Lg, lo que lleva a los compuestos de fórmula (Ig).

En los esquemas 1 a 11, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí, o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, también tiene por objeto los compuestos de fórmulas (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XVIII) y (XIX): estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la Tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

ES 2 319 918 T3

Ejemplo 1

N-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-4-il-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea (compuesto nº 1)

5

1.1: 3-(ciclohexilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

Se disuelven 9,1 g de ciclohexilamina y 10,3 g de Boc-nortropinona en 150 mL de etanol. Se añaden a temperatura ambiente 14,3 g de tetraisopropóxido de titanio. El medio de reacción se agita durante 16 h. Se añaden por fracciones 2,6 g de borohidruro de sodio a 0°C, y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir 50 ml de agua y 20 ml de amoníaco acuoso (28% en agua), el precipitado blanco formado en el medio de reacción se filtra sobre una capa de celite. El sólido se lava varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Se obtienen 7,7 g del compuesto endo 3-(ciclohexilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y 1,2 g del compuesto exo 3-(ciclohexilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo. La progresión de la síntesis se refiere al compuesto endo.

1.2: 3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

Se ponen 0,64 mL de difosgeno en 10 mL de diclorometano a 0°C bajo N₂. Se añade, gota a gota, una disolución de 1,0 g del compuesto endo 3-(ciclohexilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y de 2,26 mL de trietilamina en 10 mL de diclorometano. La disolución se agita 30 min a 0°C y 4 h a temperatura ambiente. Se añaden 5 mL de trietilamina y 1,0 mL de difosgeno. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añaden 1,68 mL de dietilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrar, se añade ácido clorhídrico 0,5N hasta pH ácido. Se extrae con diclorometano hasta agotamiento de la fase acuosa. La fase orgánica se lava con H₂O, y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre MgSO₄, y de concentrar a sequedad, el resto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 y 95/5 de diclorometano y metanol para conducir a 1,60 g de 3-{ciclohexil[(dietilamino) carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo mezclado con la dietilurea.

1.3: *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se ponen 3,0 g de 3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo mezclado con dietilurea en 37 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporación a sequedad, se recoge con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con acetato de etilo, a continuación se añade una disolución acuosa de sosa 1N hasta pH 10. Se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. La fase orgánica se lava con H₂O, y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre MgSO₄, y de concentrar a sequedad, se obtienen 1,8 g de *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

1.4: [(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil] amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo

Se solubilizan 1,8 g de *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea en 70 mL de diclorometano en presencia de 1,75 g de Boc-D-4-clorofenilalanina, de 0,79 g de hidroxibenzotriazol, de 1,12 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y de 1,02 mL de diisopropiletilamina. La mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, el resto se hidroliza y se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. La fase orgánica se lava con H₂O, y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre MgSO₄ y de concentrar a sequedad, el producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 de diclorometano y metanol para conducir a 1,42 g de *terc*-butil [(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]carbamato.

1.5: *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se ponen 1,42 g de *terc*-butil [(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil [(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]carbamato en 12 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. El medio de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Se añaden 5 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter y la agitación se mantiene 16 h. Después de evaporar a sequedad, el producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoníaco acuoso. Se obtienen 1,03 g de *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

ES 2 319 918 T3

1.6: 4-[[*(1R)*-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil] amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se solubilizan 0,41 g de *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea en 4 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,17 g de *N*-BOC-piperidona y de 0,23 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar y de hidrolizar, se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. La fase orgánica se lava con H₂O, y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,37 g de 4-[[*(1R)*-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

1.7: *hidrocloruro de N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-4-il-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se solubilizan 0,37 g de 4-[[*(1R)*-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 2,74 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, el producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoniaco acuoso. Se obtienen 0,27 g de hidrocloruro de *N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-4-il-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

Punto de fusión > 210°C, M+H⁺ = 572, [α]_D²⁰ = -2,0 (c=1,002 g/100 mL, MeOH).

Ejemplo 2

N-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea (compuesto n° 4)

2.1: *N*-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se solubilizan 0,30 g del compuesto endo *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea obtenida en la etapa 1.5 en 3 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,061 g de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona y 0,17 g de triacetoxiborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Después de evaporar y de hidrolizar con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. La fase orgánica se lava con H₂O, y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 y 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,23 g de *N*-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

2.2: *Hidrocloruro de N*-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se solubilizan 0,23 g de *N*-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea en 5 mL de dietiléter y se añaden 0,20 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. Se tritura, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. Los cristales se secan sobre P₂O₅ bajo presión reducida. Se obtienen 0,19 g de *N*-[8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

Punto de fusión > 210°C, M+H⁺ = 573, [α]_D²⁰ = -5,9 (c=0,553 g/100 mL, DMSO). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d + D₂O): 7,31 (d, J=8 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8 Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,90 (m, 3H) 3,25 (m, 5H), 2,88 (m, 5H), 2,10-1,05 (m, 23H), 0,91 (t, J=4Hz, 6H). Análisis elemental: exp %C= 61,46, %H: 8,10, %N: 8,88; t: %61,50, %H: 8,34, %N: 8,96

Ejemplo 3

N-[8-(*N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea (compuesto n° 5)

3.1: 3-[[*(1R)*-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil] amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

Se solubilizan 0,24 g del compuesto endo *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea obtenida en la etapa 1.5 en 5 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,169 g de Boc-nor-tropanona y 0,26 g de triacetoxiborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura

ES 2 319 918 T3

ambiente. Se añaden 0,085 g de Boc-nortropinona y 2,6 g de triacetoxiborohidruro de sodio y la agitación se mantiene 2 días. Después de evaporar a sequedad, se añade 1 mL de metanol y 4 g de resina DOWEX® 50X2. Se agita durante 1 h 30. Después de filtrar y de lavar la resina con tetrahidrofurano y metanol, se extrae con sal el compuesto esperado añadiendo una disolución 1N de amoniaco en metanol. El metanol se evapora para conducir a 0,21 g de endo y exo 3-[[[(1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino})-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo. La progresión de la síntesis se hace sobre esta mezcla.

3.2: *Hidrocloreto de N-[8-(N-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea*

Se ponen 0,21 g de 3-[[[(1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil [(dietilamino)carbonil]amino})-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo en 1,53 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. Se tritura, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. Los cristales se secan sobre P₂O₅ bajo presión reducida. Se obtienen 0,12 g de hidrocloreto de N-[8-(N-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea.

Punto de fusión = 155°C; M+H⁺ = 598.

Ejemplo 4

N-[8-(4-cloro-N-[(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil)-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea (compuesto n° 11)

4.1: *(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[metoxi(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se disuelven 1,85 g de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina en 80 mL de diclorometano a 0°C bajo N₂. Se añaden 3,72 mL de trietilamina y 1,97 mL de cloroformiato de terc-butilo. El medio de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Paralelamente, se prepara una disolución de dimetilhidroxilamina por adición de 1,86 mL de trietilamina a una disolución de 1,56 g de hidrocloreto de dimetilhidroxilamina en diclorometano, y por filtración del hidrocloreto de trietilamina. Esta segunda disolución se añade lentamente a 0°C a la primera. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,5N, se extrae con diclorometano hasta que desaparece la fase acuosa. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. Se obtienen 0,9 g de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[metoxi(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo que se utiliza tal cual para la progresión.

4.2: *terc-butil (2S,4R)-2-formil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se disuelven 0,9 g de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[metoxi(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 31 mL de dietiléter bajo N₂. Se pone el medio de reacción a 0°C y se añaden lentamente 3,41 mL de hidruro de litio y de aluminio 1N en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 2 h a 0°C. Después de hidrolizar con una disolución acuosa de sulfato de potasio, se extrae con dietiléter hasta que desaparece la fase acuosa. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 9/1 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,45 g de (2S,4R)-2-formil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

4.3: *(2S,4R)-2-[[[(1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino})-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]metil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se solubilizan 0,24 g del compuesto endo N-[8-(4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea obtenida en la etapa 1.5 en 3 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,16 g de (2S,4R)-2-formil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y de 0,233 g de triacetoxiborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, se añade 1 mL de metanol y 4 g de resina DOWEX® 50X2. Se agita durante 1 h 30. Después de filtrar y de lavar la resina con tetrahidrofurano y metanol, se extrae con sal el compuesto esperado añadiendo una disolución 1N de amoniaco en metanol. El metanol se evapora para conducir a 0,28 g de (2S,4R)-2-[[[(1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino})-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]metil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

4.4: *N-[8-(4-cloro-N-[(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil)-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea*

Se solubilizan 0,28 g de (2S,4R)-2-[[[(1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino})-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino]metil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 5 mL de dietiléter y se añaden 2,7 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. Se tritura, se lava con dietiléter y se filtra con succión el

ES 2 319 918 T3

precipitado obtenido que se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoniaco acuoso. Se obtienen 0,18 g de *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea.

5

4.5: *Hidrocloruro de N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea

Se ponen 0,18 g de *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea en 0,4 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. Se tritura, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. Se obtienen 0,16 g de hidrocloruro de *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea.

15

Punto de fusión > 200°C, $M+H^+ = 588$, $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ ($c=0,646$ g/100 mL, DMSO).

Ejemplo 5

18 *N*-[8-[*N*-(2-aminoetil)-4-cloro-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea (compuesto n° 18)

5.1: *terc*-butil (2-{[(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil [(dietilamino) carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino}etil)carbamato

25 Se solubilizan 0,24 g del compuesto endo *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea obtenida en la etapa 1.5 en 5 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,10 g de *terc*-butil *N*-(2-oxoetil)carbamato y de 0,22 g de triacetoxiborohidruo de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, se añaden 0,05 g de *terc*-butil *N*-(2-oxoetil)carbamato y 0,1 g de triacetoxiborohidruo de sodio y se mantiene la agitación durante 3 días. Después de añadir 1 mL de metanol y 30 4 g de resina DOWEX® 50X2, se agita durante 1 h 30. Después de filtrar y de lavar la resina con tetrahidrofurano y metanol, se extrae con sal el compuesto esperado añadiendo una disolución 1N de amoniaco en metanol. El metanol se evapora para conducir a 0,14 g de *terc*-butil (2-{[(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil [(dietilamino)carbonil] amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino}etil) carbamato.

35

5.2: *N*-[8-[*N*-(2-aminoetil)-4-cloro-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea

Se ponen 0,14 g de *terc*-butil (2-{[(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil [(dietilamino)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]amino}etil)carbamato en 1,1 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. El medio de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente. Se tritura, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. La sal así obtenida se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 y 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoniaco acuoso. Se obtienen 0,05 g de hidrocloruro de *N*-[8-[*N*-(2-aminoetil)-4-cloro-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea.

45

Punto de fusión = 105°C, $M+H^+ = 532$, $[\alpha]_D^{20} = -12,6^\circ$ ($c=0,521$ g/100 mL, DMSO).

Ejemplo 6

50 *N*-[8-[4-cloro-*N*-[(3*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea (compuesto n° 22)

6.1: (3*R*)-3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

55 Se disuelven 6,95 g de Boc-*D*-Tic-OH en 25 mL de diclorometano. Se añaden 2,69 g de hidrocloruro de dimetilhidroxilamina y 11,68 g de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato. Después de enfriar la disolución a 0°C, se añaden lentamente 9,72 mL de diisopropilamina. Después el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de hidrolizar, se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 60 de diclorometano y metanol. Se obtienen 7,4 g de (3*R*)-3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo.

6.2: (3*R*)-3-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

65

Se disuelven 7,4 g de (3*R*)-3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en 31 mL de dietiléter bajo N₂. Se pone el medio de reacción a 0°C y se añaden lentamente 0,98 g de hidruo de litio y aluminio. La mezcla se agita durante 45 min a 0°C. Después de hidrolizar con una disolución acuosa

ES 2 319 918 T3

de sulfato de potasio, se extrae con dietiléter hasta que desaparece la fase acuosa. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N, con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con H₂O y finalmente con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. Se obtienen 3,5 g de (3R)-3-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo que se utiliza tal cual para la progresión.

6.3: (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se solubilizan 3,5 g de (3R)-3-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en 67 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 4,02 g de éster metílico de la D-4-clorofenil alanina y de 3,69 g de triacetoxiborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar, se extrae con diclorometano hasta que desaparece la fase acuosa. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 1% a 3%. Se obtienen 6,1 g de (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

6.4: N-(((3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-4-cloro-D-fenilalanina

Se solubilizan 6,4 g de (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en 150 mL de una mezcla tetrahidrofurano/agua/MeOH (1/1/1) a 0°C y se añaden 0,99 g de hidróxido de litio hidrato. La agitación se mantiene 3 h a 0°C y se añaden 0,5 g de hidróxido de litio hidrato. El medio se mantiene a 0°C durante 16 h. Se añade sulfato de potasio hasta pH 7. El precipitado obtenido se filtra con succión y se lava con dietiléter. Después de secar sobre P₂O₅, se obtienen 7,2 g de N-(((3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-4-cloro-D-fenilalanina.

6.5: (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino) carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil)amino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se solubilizan 0,2 g del compuesto endo N-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea obtenida en la etapa 1.3 en 3,25 mL de diclorometano en presencia de 0,35 g de N-(((3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-4-cloro-D-fenilalanina obtenida en la etapa 6.5, de 0,088 g de hidroxibenzotriazol, de 0,125 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y de 0,17 mL de diisopropiletilamina. La mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, el resto se hidroliza y se extrae con acetato de etilo hasta que desaparece la fase acuosa. Después de secar sobre MgSO₄ y de concentrar a sequedad, el producto bruto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 3%. Se obtienen 0,29 g de (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino) carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil)amino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

6.6: N-(8-{4-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea

Se ponen 0,29 g de (3R)-3-(((1R)-1-(4-clorobencil)-2-(3-{ciclohexil[(dietilamino)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil)amino) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en 1,1 mL de ácido clorhídrico 4N en dioxano. El medio de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente. Después de hidrólisis con una disolución acuosa de sosa 1N, se extrae con diclorometano hasta agotamiento de la fase acuosa. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,12 g de N-(8-{4-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea.

6.7: Hidrocloruro de N-(8-{4-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea

Se disuelven 0,12 g de N-(8-{4-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea en 5 mL de diclorometano y se añaden 0,4 mL de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Después de evaporar, se recoge el resto en dietiléter, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. Se obtienen 0,12 g de hidrocloruro de N-(8-{4-cloro-N-(((3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N-ciclohexil-N',N'-dietilurea.

Punto de fusión = 182°C, M+H⁺ = 634, [α]_D²⁰ = -10,2° (c=0,857 g/100 mL, DMSO).

ES 2 319 918 T3

Ejemplo 7

N-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea (compuesto nº23)

7.1: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se solubilizan 0,24 g de *N*-[8-(4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea obtenida en la etapa 1.5 en 3 mL de diclorometano bajo N₂ en presencia de 0,05 mL de 2-piridin carboxaldehído y de 0,22 g de triacetoxiborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad y de añadir 1 mL de metanol y 4 g de resina DOWEX® 50X2, se agita durante 1 h 30. Después de filtrar y de lavar la resina con tetrahidrofurano y metanol, se extrae con sal el compuesto esperado añadiendo una disolución 1N de amoniaco en metanol. El metanol se evapora para conducir a 0,054 g de *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

7.2: Hidrocloruro de *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea

Se ponen 0,054 g de en 2 mL de isopropanol y se añaden 0,06 mL de ácido clorhídrico 2N en dietiléter. Después de evaporar, se recoge el resto en dietiléter, se lava con dietiléter y se filtra con succión el precipitado obtenido. Se obtienen 0,045 g de clorhidrato de *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

Punto de fusión = 119°C, M+H⁺ = 580.

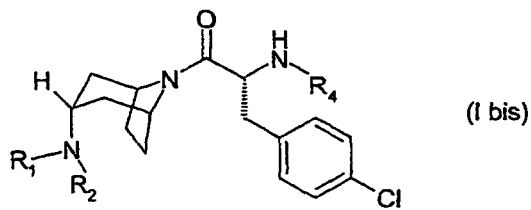
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I bis), que corresponde a los compuestos de fórmula (I) en los que R_a = R_{a'} = R₅ = H y R₃ representa un átomo de cloro situado en posición para sobre el núcleo fenilo al que está unido. En esta tabla:

- en la columna “sal”, “HCl” representa un compuesto en forma de hidrocloruro,
- “PF” representa el punto de fusión determinado para el compuesto,
- Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 319 918 T3

TABLA



20

25

30

35

40

45


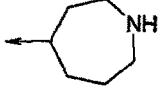
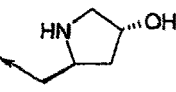
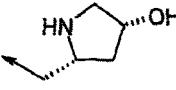
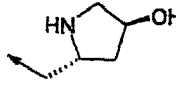
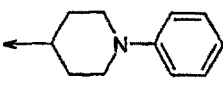
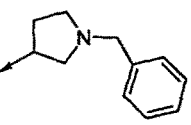
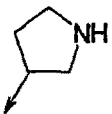
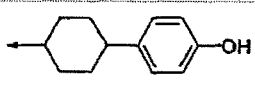
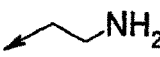
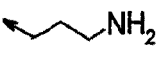
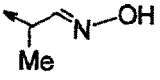
50

55


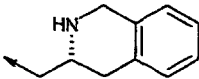
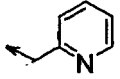
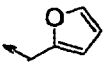
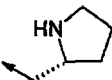
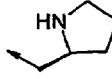
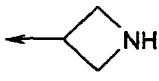
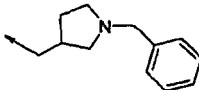
60

N°	R ₁	R ₂	R ₄	Sal	PF (°C)
1	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>210
2	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	162
3	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	208
4	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>210
5	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	155
6	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	171
7	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	166
8	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>200

ES 2 319 918 T3

N°	R ₁	R ₂	R ₄	Sal	PF (°C)
5 9	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	192
10 10	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	159
15 11	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>200
20 12	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		CF ₃ CO ₂ H	90
25 13	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	
30 14	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	152
35 15	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	162
40 16	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	220
45 17	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	176
50 18	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	105
55 19	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	215
60 20	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	132
65					

ES 2 319 918 T3

N°	R ₁	R ₂	R ₄	Sal	PF (°C)
5 21	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>200
10 22	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	182
15 23	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	119
20 24	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	>200
25 25	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	
30 26	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	
35 27	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	170
40 28	ciclohexilo	-CO-N(Et) ₂		HCl	158

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto agonista de los receptores de las melanocortinas, en particular su efecto agonista del receptor MC3 y/o MC4.

50 *Evaluación de la afinidad de los compuestos de fórmula (I) según la invención frente a los receptores MC3 y MC4*

Este ensayo de afinidad se realiza mediante la medida del enlace del [¹²⁵I]-[Nle⁴-D-Phe⁷]-α-MSH a las membranas celulares: el desplazamiento de este radioligando se utiliza para identificar a los inhibidores de la unión específica a los receptores recombinantes de la melocortina.

Para este ensayo, se utilizan membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor humano MC4 con una gran densidad (Euroscreen) o membranas compradas (Perkin Elmer Life Sciences, Receptor Biology) de células HEK-293 que expresan receptores hMC3. Las células CHO-K1 transfectadas con el gen del receptor hMC4 (Euroscreen) se siembran en medio de cultivo DMEM/Nutrient Mix F12 que contiene 10% de suero de ternera (Biowhittaker), 1% de piruvato de sodio, 1% de L-glutamina, 1% de aminoácidos no esenciales, 0,4 mg/ml de geneticina (G418) y 0.5% de PenStrep, siendo suministrados estos productos por Gibco/BRI, salvo el suero de ternera. Las células se respan con 80% de confluencia y los precipitados de células se congelan a -80°C.

65 Un tubo de células (aproximadamente 70 x 10⁶ células) se descongela en hielo y se resuspende en 10 ml de tampón de unión [25 mM HEPES, pH 7,0, 1 mM MgCl₂, 1,5 mM CaCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM 1,10-fenantrolina y 1 tableta de Complete^{TR} (inhibidor de proteasas de Roche) en 50 ml de tampón] mediante politrón 20 s. La suspensión

ES 2 319 918 T3

se centrifuga 20 min a 19.500 v/min a 4°C. El sobrenadante se rechaza y el sedimento se resuspende en 5 ml de tampón de unión. Mediante un ensayo de Bradford se dosifica la cantidad de las proteínas presentes en la muestra y se ajusta la concentración a 3 µg/25 µL por dilución en disolución tampón de enlace. El [¹²⁵I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH se diluye con disolución tampón de enlace + 0,2% de BSA. Se hidratan gránulos SPA (wheatgerm agglutinine polyvinyltoluene, Amersham Pharmacia Biotech) en la disolución tampón de enlace + 0,2% de BSA y a continuación se mezclan con el homogenizado de células para obtener 3 µg de proteínas celulares y 250 µg de gránulos en 50 µL. Los productos a ensayar (diluidos en 10% DMSO), en una cantidad de 10 µl a una concentración de 10 veces la concentración final, se distribuyen en una placa blanca de 96 pocillos de fondo transparente (CORNING 3604 Polystyrene Non-Binding Surface). El enlace no específico se define como NDP-αMSH a 10⁻⁷M. La unión total se determina por el número de cuentas por minuto en presencia del radioligando solo. La distribución de la suspensión membranas-perlas (50 µl/pocillo) se sigue por la distribución de la disolución de [¹²⁵I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH, 40 µl/pocillo (100 pM concentración final), para un volumen final de 100 µl/pocillo. Después de 6 horas de incubación a temperatura ambiente, el recuento se hace en un contador de centelleo Microbeta TriLux. El valor CI₅₀ de los compuestos corresponde a la concentración que desplaza la unión específica del radioligando el 50%.

Se determina así que los compuestos según la invención presentan afinidad por los receptores MC3 y/o MC4. Sus valores de IC₅₀ frente a los receptores MC3 y MC4 son inferiores a 10µM, estando la mayoría comprendidos entre 1nM y 1µM. Como ejemplo, el compuesto n° 3 de la tabla presenta una CI₅₀ de 280 nM respecto al receptor MC4.

Evaluación de la actividad agonista de los compuestos de fórmula (I) según la invención frente a los receptores MC3 y MC4

Se utiliza un ensayo funcional para discriminar la actividad agonista de la actividad antagonista. Para ello, se dosifica la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) generado por la activación del receptor MC3 o del receptor MC4.

Las células CHO-K1 que expresan el receptor humano MC4 con una densidad moderada (Euroscreen) se siembran en el medio de cultivo DMEM/Nutrient Mix F12 (Gibco/BRI) que contiene 10% de suero de ternera, 0,5% de piruvato de sodio, 1% de L-glutamina, 1% de aminoácidos no esenciales, 200 mg/L de geneticina B y 0,5% de PenStrep, siendo suministrados estos productos por Gibco/BRI, salvo el suero de ternera (Biowhittaker) y la higromicina B (Sigma).

Las células CHO(dhfr-) que expresan el receptor humano MC3 se siembran en medio de cultivo MEM Eagle (Sigma) que contiene 10% de suero de ternera dializado, 1% de L-glutamina, 1% de piruvato de sodio, 20 mg/500 ml de L-prolina, 0,3 mg/ml de Geneticina y 0,5% de PenStrep, siendo suministrados estos productos por Gibco/BRI, salvo el suero de ternera dializado (Cambrex) y la L-prolina (Sigma).

Los compuestos a ensayar (diluidos en 10% de DMSO), en una cantidad de 10 µl a una concentración de 10 veces la concentración final, se añaden a las placas de las células (volumen final = 100 µl/pocillo). Después de 1 hora de incubación (37°C, 5% de CO₂), se dosifica la cantidad de AMPC utilizando kits de TROPIX (Appelera) según la documentación del fabricante. La actividad intrínseca de los compuestos se calcula comparando la estimulación del AMPC por estos compuestos con la estimulación inducida por 30 nM de NDPαMSH (máximo 100%). El valor CI₅₀ de los compuestos corresponde a la concentración que produce un 50% de la estimulación máxima obtenida con ese compuesto.

Se determina así que los compuestos según la invención son agonistas de los receptores MC3 y/o MC4. Presentan valores de IC₅₀ frente a los receptores MC3 y MC4 inferiores a 10µM, estando la mayoría comprendidos entre 1nM y 1µM. Como ejemplos, el compuesto n° 3 de la tabla presenta una CI₅₀ de 330 nM respecto al receptor MC3, y de 28 nM respecto al receptor MC4.

Los compuestos según la invención presentan una actividad agonista de los receptores de las melanocortinas, y pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos. Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran utilización en terapéutica, en las patologías en las que están implicados los receptores de las melanocortinas, en particular los receptores MC3 y/o MC4: se trata principalmente del tratamiento y la prevención de la obesidad, de la diabetes y de las disfunciones sexuales que pueden afectar a los dos sexos, tales como las disfunciones eréctiles, las enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio o la hipertensión así como en aplicaciones antiinflamatorias o en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

ES 2 319 918 T3

5 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

10 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Una forma de administración preferida es la vía oral.

15 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

20	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
25	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
30	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
35	Estearato de magnesio	3,0 mg

40 Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

45

50

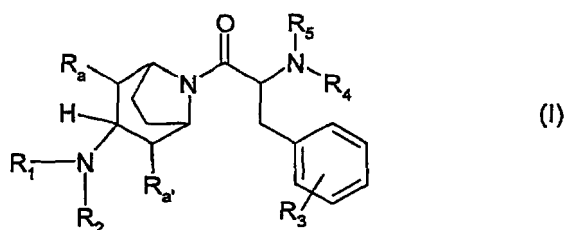
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

R_a y $R_{a'}$, idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo,

R_2 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_x-(CO)_y-Y$ o $-(CO)_y-(CH_2)_x-Y$, en la que:

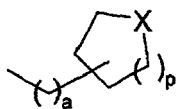
- $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ,
- $y = 0$ ó 1 ,
- Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o $-NR_{11}R_{12}$, siendo Y diferente de un átomo de hidrógeno cuando $x = y = 0$,
- R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi o $-NR_{13}R_{14}$, o bien R_{11} y R_{12} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica que comprende de 4 a 10 eslabones y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales y/o de 1 a 3 insaturaciones etilénicas o acetilénicas, estando este ciclo sustituido opcionalmente en cualquier posición con 1 a 3 grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi,
- R_{13} y R_{14} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi, o bien R_{13} y R_{14} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica tal como se ha definido anteriormente,

R_3 representa 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes los unos de los otros, situados en cualquier posición del núcleo al que están unidos y elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, $-OR$, $-NRR'$, $-CO-NRR'$, $-NR-CO-R'$, $-NR-CO-NRR'$, $-NR-COOR'$, $-NO_2$, $-CN$ y $-COOR$,

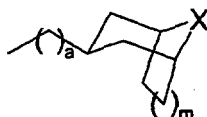
R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

R_4 se elige entre:

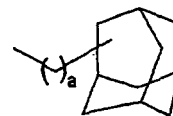
(1) un grupo de fórmula (a), (b) o (c) sustituido opcionalmente con un grupo oxo



(a)



(b)



(c)

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a), (b) y (c) pueden estar sustituidos, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes los unos de los otros, y en las que:

$a = 0, 1, 2$ ó 3 ,

$p = 0, 1, 2$ ó 3 ,

$m = 0, 1$ ó 2 ,

ES 2 319 918 T3

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un eslabón $-C(R_6)(R_7)-$ o $-N(R_{10})-$,

R_6 se elige entre:

- 5
- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 - un grupo $-(CH_2)_x-OR_8$, $-(CH_2)_x-COOR_8$, $-(CH_2)_x-NR_8R_9$, $-(CH_2)_x-CO-NR_8R_9$ o $-(CH_2)_x-NR_8-COR_9$, en los que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ,
- 10
- un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-CO$ -alquilo, $-CO$ -cicloalquilo, $-CO$ -heterocicloalquilo, $-CO$ -arilo, $-CO$ -heteroarilo, $-CO$ -alquilarilo o $-CO$ -alquilheteroarilo, $-CS$ -alquilo, $-CS$ -cicloalquilo, $-CS$ -heterocicloalquilo, $-CS$ -arilo, $-CS$ -heteroarilo, $-CS$ -alquilarilo, $-CS$ -alquilheteroarilo, $-CS-NR_8R_9$, $-C(=NH)-NR_8R_9$,
- 15
- un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado o no situado en posición espiro en el ciclo de fórmula (a) al que está unido,
 - un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo,

20 R_7 se elige entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-OR$, $-O$ -arilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilarilo, $-O$ -alquilheteroarilo, $-NRR'$, $-CO-NRR'$, $-NR-CO-R'$, $-NR-CO-NRR'$, $-NR-COOR'$, $-NO_2$, $-CN$ y $-COOR$,

25 R_8 y R_9 se eligen, independientemente el uno del otro, entre un átomo de hidrógeno y los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-CO$ -alquilo, $-CO$ -cicloalquilo, $-CO$ -heterocicloalquilo, $-CO$ -arilo, $-CO$ -heteroarilo, $-CO$ -alquilarilo, $-CO$ -alquilheteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -heterocicloalquilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO_2$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilarilo, $-SO_2$ -alquilheteroarilo, $-C(=NH)-NRR'$, $-COOR$, $-CO-NRR'$, $-CS-NRR'$ y $-(CH_2)_x-OR$, en el que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ,

30 o bien R_8 y R_9 forman juntos un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

R_{10} se elige entre:

- 35
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-(CH_2)_x-OR_8$, $-(CH_2)_x-COOR_8$, $-(CH_2)_x-NR_8R_9$, $-(CH_2)_x-CO-NR_8R_9$ o $-(CH_2)_x-NR_8-COR_9$, $-(CH_2)_x-COR_8$ en los que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ,
 - un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo,
- 40
- un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-CO$ -alquilo, $-CO$ -cicloalquilo, $-CO$ -heterocicloalquilo, $-CO$ -arilo, $-CO$ -heteroarilo, $-CO$ -alquilarilo, $-CO$ -alquilheteroarilo, $-CS$ -alquilo, $-CS$ -cicloalquilo, $-CS$ -heterocicloalquilo, $-CS$ -arilo, $-CS$ -heteroarilo, $-CS$ -alquilarilo, $-CS$ -alquilheteroarilo, $-CS-NR_8R_9$, $-C(=NH)-NR_8R_9$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -heterocicloalquilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO_2$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilarilo, $-SO_2$ -alquilheteroarilo o $-SO_2-NR_8R_9$,
- 45
- o bien R_{10} forma, con el átomo de nitrógeno al que está unido y un átomo de carbono situado en cualquier posición de la estructura cíclica de fórmula (a), pero no adyacente a dicho átomo de nitrógeno, un puente que comprende de 3 a 5 eslabones,

50 R y R' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo.

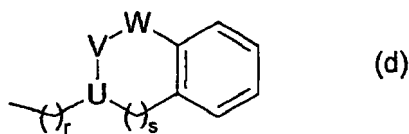
55 estando los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos R , R' , $-OR$, $-NRR'$, $-CO-NRR'$, $-NR-CO-R'$, $-NR-CO-NRR'$, $-NO_2$, $-CN$ y $-COOR$, $OCOR$, COR , $OCORR'$, $NRCOOR'$

60 (2) un grupo de fórmula $-A-R_{18}$, $-A-CH=N-R_{19}$, $-A-N(R_{20})-A'-R_{19}$, $-A-CO-N(R_{20})-A'-R_{19}$, $-A-CH(NH_2)-R_{19}$ o $-A-N(R_{20})-COO-A'$, en los que A y A' representan un grupo alquilo lineal o ramificado, R_{18} representa un átomo de halógeno o un grupo $-NH_2$, hidroxilo o fenilo, R_{19} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, fenilo, bencilo o heteroarilo y R_{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo,

65

ES 2 319 918 T3

(3) un grupo de fórmula (d):



sustituido opcionalmente, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes los unos de los otros, tales como se han definido anteriormente y en la que r es igual a 1, 2 ó 3, s es igual a 0 ó 1, y uno de U, V o W representa un átomo de nitrógeno, representando los otros entre U, V y W eslabones metileno, o

(4) un grupo $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3,

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_1 representa un grupo cicloalquilo, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado** porque R_2 se elige entre los grupos siguientes: $-\text{CO}-R_{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}_{16}R_{17}$, $-\text{CO}-\text{NR}_{15}-\text{NR}_{16}R_{17}$, $-\text{CO}$ -arilo, $-\text{CO}$ -heteroarilo, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{x'}-\text{NR}_{16}R_{17}$, $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}_{16}R_{17}$, $-(\text{CH}_2)_x-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_x$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_x$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_{x'}-\text{CO}-R_{15}$ y $-(\text{CH}_2)_{x'}-\text{CO}-\text{NR}_{16}R_{17}$, en los que:

- $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y $x' = 1, 2, 3$ ó 4 ,
- R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi, y
- R_{16} y R_{17} , idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o alcoxi o bien R_{16} y R_{17} forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura mono o bicíclica que comprende de 4 a 10 eslabones y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales y/o de 1 a 3 insaturaciones etilénicas o acetilénicas, estando este ciclo sustituido opcionalmente en cualquier posición con 1 a 3 grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi,

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R_2 representa un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_{16}R_{17}$, en el que R_{16} y R_{17} representan grupos alquilo o alcoxi.

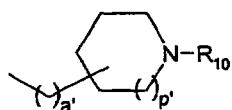
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R_3 representa 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes los unos de los otros, elegidos entre los átomos de halógeno.

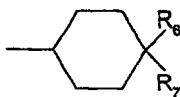
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque R_4 se elige entre:

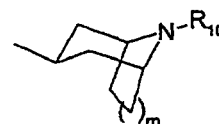
(1) un grupo de fórmula (a-5), (a-6) o (b-2) siguiente:



(a-5)



(a-6)



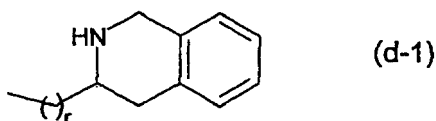
(b-2)

en las que cada uno de los ciclos de fórmulas (a-5), (a-6) y (b-2) puede estar sustituido, en cualquier posición, con 1 a 4 grupos R_7 , idénticos o diferentes los unos de los otros, tales como se han definido en la reivindicación 1, y en las que $a' = 0$ ó 1 , $p' = 0$ ó 1 , y R_6 , R_7 y R_{10} son tales como se han definido en la reivindicación 1,

ES 2 319 918 T3

(2) un grupo de fórmula $-A-R_{18}$ o $-A-CH=N-R_{19}$, en la que A, R_{18} y R_{19} son tales como se han definido en la reivindicación 1,

(3) un grupo de fórmula (d-1), en la que $r = 1, 2$ ó 3 :



(4) un grupo $-(CH_2)_r$ -furilo o $-(CH_2)_r$ -piridinilo, en el que r es igual a 1, 2 ó 3,

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

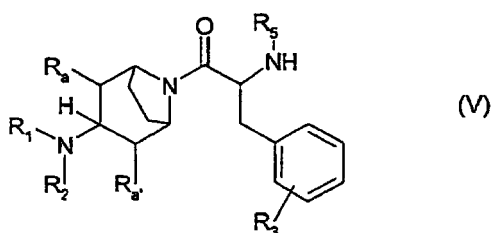
7. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R_5 representa un átomo de hidrógeno,

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque $R_a = R_{a'} = H$,

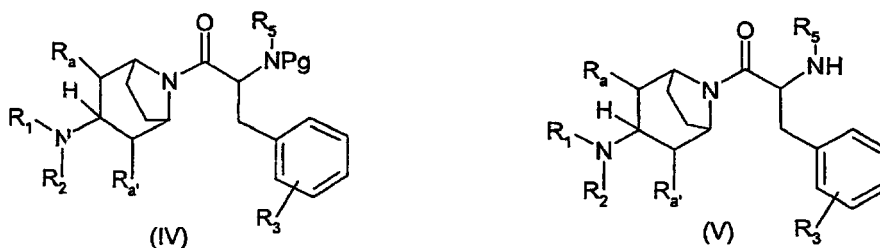
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque se realiza una aminación reductora de un compuesto de fórmula (V):



en presencia de un derivado del grupo R_4 de tipo cetona, siendo $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_a$ y $R_{a'}$ tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Compuestos de fórmulas (IV) y (V), en las que R_1, R_2, R_3, R_5, R_a y $R_{a'}$ son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 8 y Pg representa un grupo protector:



11. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

12. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la obesidad, de la diabetes y de las disfunciones sexuales que pueden afectar a los dos sexos al tratamiento de enfermedades cardiovasculares así como en aplicaciones antiinflamatorias o en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

ES 2 319 918 T3

14. Utilización según la reivindicación 13, **caracterizada** porque dichas disfunciones sexuales consisten en disfunciones eréctiles.

15. Compuestos de fórmula (I) cuyos nombres son los siguientes:

- 5 1: *N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-4-il-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 2: *N*-[8-(4-cloro-*N*-piperidin-3-il-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 10 3: *N*-{8-[*N*-(4-aminociclohexil)-4-cloro-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 4: *N*-(8-[4-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 15 5: *N*-[8-(*N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 20 6: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 7: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 25 8: *N*-{8-(4-cloro-*N*-(tetrahidro-3-tienil)-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 9: *N*-[8-(*N*-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 30 10: *N*-[8-(*N*-azepan-4-il-4-cloro-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 11: *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 35 12: *N*-[8-(4-cloro-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 40 13: *N*-[8-(4-cloro-{[(2*R*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metil}-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 14: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 45 15: *N*-(8-{*N*-[(1-bencilpirrolidin-3-il)metil]-4-cloro-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 16: *N*-[8-(4-cloro-*N*-pirrolidin-3-il-D-fenilalanil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 50 17: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 18: *N*-{8-[*N*-(2-aminoetil)-4-cloro-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 55 19: *N*-{8-[*N*-(3-aminopropil)-4-cloro-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 20: *N'*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*E*)-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 60 21: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(2-fluoro-1-metiletil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 22: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(3*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]-D-fenilalanil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea
- 65 23: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(piridin-2-ilmetil)-D-fenilalanil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N'*,*N'*-dietilurea

ES 2 319 918 T3

- 24: *N*-{8-[4-cloro-*N*-(2-furilmetil)-*D*-fenilalanil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il}-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea
- 25: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetil]-*D*-fenilalanil})-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea
- 26: *N*-(8-{4-cloro-*N*-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]-*D*-fenilalanil})-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea
- 27: *N*-[8-(*N*-azetidina-3-il-4-cloro-*D*-fenilalanil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea
- 28: *N*-(8-{*N*-[(1-bencilpirrolidin-3-il)metil]-4-cloro-*D*-fenilalanil})-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N*-ciclohexil-*N*',*N*'-dietilurea.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65