

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708490-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/02/2007
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 451/02 2006.01
A61K 31/46 2006.01
A61P 11/10 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS DE 8-AZABICICLO
(3.2.1)OCTANO COMO ANTAGONISTA DE
RECEPTOR OPIÓIDE MU**

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2006 US 60/777/962,
30/08/2006 US 60/841.028

(73) Titular(es): Theravance Inc.

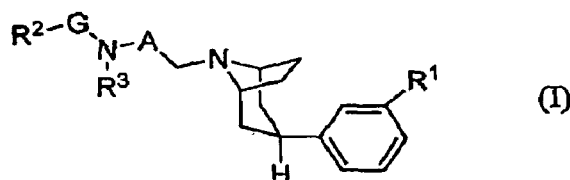
(72) Inventor(es): Daisuke Roland Saito, Daniel D. Long, Ioanna Stergiades, John R. Jacobsen, Lan Jiang, Leticia Preza, Priscilla Van Dyke, Sean, Dalziel, Timothy J. Church

(74) Procurador(es): Orlando De Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007005388 de 28/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/103187 de 13/09/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 8-AZABICICLO[3.2.1] OCTANO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR OPIOIDE MU A invenção fornece novos compostos de 8- azabicyclo[3.2.1]octano da fórmula (1), onde R^1 , R^2 , R^3 , A e G são definidos no relatório, ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitáveis, que são antagonistas ao receptor opiáceo mu. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, métodos de uso de tais compostos para tratar doenças associadas com a atividade do receptor opiáceo mu, e processos e intermediários úteis para preparar tais compostos.



COMPOSTOS DE 8-AZABICICLO[3,2,1]OCTANO COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTOR OPIÓIDE MU

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A invenção está direcionada aos compostos de 8-azabicyclo[3,2,1]octano que são úteis como antagonistas do receptor opióide mu. A invenção está também direcionada às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, métodos de uso de tais compostos para tratar ou melhorar
10 condições médicas mediadas pela atividade do receptor opióide mu, e processos e intermediários úteis para preparar tais compostos.

ESTADO DA TÉCNICA

É agora geralmente reconhecido que os opióides
15 endógenos executam um papel complexo na fisiologia gastrointestinal. Os receptores opióides são expressos através do corpo, tanto no sistema nervoso central quanto nas regiões periféricas incluindo o trato gastrointestinal (GI).

20 Os compostos que funcionam como agonistas em receptores opióides, dos quais a morfina é um exemplo prototípico, são os componentes centrais da terapia analgésica para o tratamento da dor moderada a severa. Infelizmente, o uso de analgésicos de opióide é
25 freqüentemente associado com efeitos adversos no trato GI, coletivamente chamado de disfunção intestinal induzida por opióide (OBD). A OBD inclui sintomas como constipação, esvaziamento gástrico diminuído, dor e desconforto abdominal, inchaço causado por gases, náuseas e refluxo
30 gastroesofageal. Tanto os receptores opióide centrais

quanto os periféricos estão provavelmente envolvidos na redução do trânsito gastrointestinal após o uso de opióide. Entretanto, a evidência sugere que os receptores opióide periféricos no trato GI principalmente responsáveis pelos efeitos adversos dos opióides na função GI.

Uma vez que os efeitos colaterais dos opióides são predominantemente mediados por receptores periféricos, enquanto a analgesia é de origem central, um antagonista seletivo periferalmente pode bloquear potencialmente os efeitos colaterais relacionados ao trato GI sem interferir com os efeitos centrais benéficos de analgesia ou precipitação dos sintomas de retirada do sistema nervoso central.

Dos três principais subtipos de receptor opióide, chamados de mu, delta e kappa, acredita-se que os analgésicos opióides mais usados clinicamente atuam através da ativação do receptor opióide mu para exercer analgesia e para alterar a motilidade de GI. Conseqüentemente, espera-se que os antagonistas de opióide mu seletivos periferalmente sejam úteis para tratar a disfunção intestinal induzida por opióide. Agentes preferidos irão demonstrar ligação significativa aos receptores opióide mu *in vitro* e serão ativos *in vivo* em modelos animal GI *in vivo*.

Íleo pós-operativo (POI) é uma desordem de motilidade reduzida do trato GI que ocorre após cirurgia abdominal ou outra cirurgia. Os sintomas de POI são similares àqueles de OBD. Além disso, uma vez que os pacientes cirúrgicos são freqüentemente tratados durante e após a cirurgia com analgésicos à base de opióides, a duração de POI pode ser

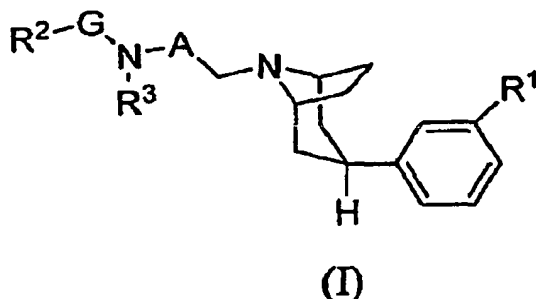
composta pela motilidade de GI reduzida associada com o uso de opióide. Espera-se também que os antagonistas de opióide mu úteis para tratar OBD sejam portanto benéficos no tratamento de POI.

5

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece novos compostos que possuem atividade antagonista de receptor opióide mu.

Conseqüentemente, a invenção fornece um composto de Fórmula (I):



10 onde:

R^1 é selecionado a partir de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ e $-CH_2OH$;

A é alquilenil de C_{1-4} ;

15 R^2 é cicloalquil de C_{3-12} ou aril de C_{6-10} , onde cicloalquil de C_{3-12} e aril de C_{6-10} são, cada um opcionalmente, substituído com um $-OR^a$, com um ou dois halo, com ou dois alquil de C_{1-3} substituído com um ou três halos; ou com um, dois, três ou quatro alquil de C_{1-3} ;

G é alquilenil de C_{1-4} ;

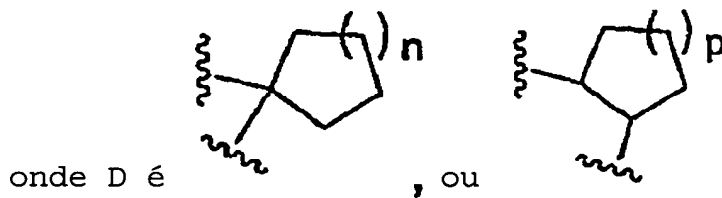
20 R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ e $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 é cicloalquil de C_{3-6} ou alquil de C_{1-6} ,

onde:

Cicloalquil de C_{3-6} é opcionalmente substituído
25 com um $-OR^a$ e

Alquil de C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquil de C_{3-6} e fenil; ou com um $-D-(CH_2)_jR^7$,



j é 1, 2 ou 3, n é 1 ou 2, e p é 1 ou 2,

R^6 é alquil de C_{1-3} opcionalmente substituído com R^7 ,

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

10 R^5 é alquil de C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol ou $-(CH_2)_q$ -fenil,

onde fenil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^a$, alquil de C_{1-3} e alcoxi de C_{1-3} , onde alquil de C_{1-3} e alcoxi de C_{1-3} são opcionalmente substituídos com 2 ou 3 halo, e

15 q é 0, 1 ou 2;

R^a e R^b são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquil de C_{1-4} , e

R^c é alquil de C_{1-3} ;

desde que quando R^2 é fenil substituído na posição 4,

20 R^3 não é $-C(O)R^4$ onde R^4 é alquil de C_{1-4} substituído com $-C(O)OR^a$;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato deste.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica
25 compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também fornece um método de tratamento de

uma doença ou condição associada com a atividade do receptor opióide mu, por exemplo, uma desordem de motilidade reduzida do trato gastrointestinal, tal como disfunção intestinal induzida por opióide e íleo pós-operativa, o método compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou de uma composição farmacêutica da invenção.

Os compostos da invenção podem também ser usados como ferramentas de pesquisa, isto é, para estudar os sistemas biológicos ou amostras, ou para estudar a atividade de outros compostos químicos. Conseqüentemente, em outros aspectos do método, a invenção fornece um método de uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, como uma ferramenta de pesquisa para estudo de um sistema biológico ou amostra ou para descobrir novos compostos possuindo atividade do receptor opióide mu, o método compreendendo contatar um sistema biológico ou amostra com um composto da invenção e a determinação dos efeitos causados pelo composto no sistema biológico ou amostra.

Em aspectos separados e distintos, a invenção também fornece processos sintéticos e intermediários aqui descritos, os quais são úteis para preparar os compostos da invenção.

A invenção também fornece um composto da invenção conforme descrito aqui para uso em terapia médica, assim como o uso de um composto da invenção na produção de uma formulação ou medicamento para tratar uma doença ou condição associada com a atividade do receptor opióide mu, por exemplo, uma desordem de motilidade reduzida do trato

gastrointestinal, em um mamífero.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra um padrão de difração de pó de raio-X do glicolato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida cristalino da invenção.

A Figura 2 mostra um padrão de difração de pó de raio-X do oxolato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida cristalino da invenção.

A Figura 3 mostra um padrão de difração de pó de raio-X do fosfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4,4-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida cristalino da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção fornece antagonistas do receptor opióide um 8-azabicyclo[3,2,1]octano da fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos destes. Os seguintes substituintes e valores são objetivados para fornecer exemplos representativos de vários aspectos desta invenção. Estes valores representativos são objetivados para também definir tais aspectos e não são objetivados para excluir outros valores ou para limitar o escopo da invenção.

Em um aspecto específico da invenção, R^1 é selecionado a partir de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ e $-CH_2OH$.

Em outros aspectos específicos, R^1 é selecionado a partir de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; e $-NHS(O)_2R^c$, ou R^1 é $-OR^a$ ou $-C(O)NR^aR^b$, ou R^1 é $-OH$ ou $-C(O)NR^aR^b$.

Em ainda um outro aspecto específico, R^1 é $-OH$ ou $-C(O)NH_2$.

Em um aspecto específico adicional, R^1 é $-C(O)NH_2$.

Em um aspecto específico, A é alquilenil de C_{1-4} .

5 Em outros aspectos específicos, A é $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, ou $-CH_2-$; ou A é $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$; ou A é $-CH_2-$.

Em um aspecto específico, G é alquilenil de C_{1-4} .

Em outros aspectos específicos, G é $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$; ou G é $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$; ou G é $-CH_2-$.

10 Em um aspecto específico, R^2 é cicloalquil de C_{3-12} ou aril de C_{6-10} , onde cicloalquil de C_{3-12} e aril de C_{6-10} são, cada um opcionalmente, substituído com um $-OR^a$, com um ou dois halo, com dois alquil de C_{1-3} substituído com dois ou três halos; ou com um, dois, três ou quatro alquil de C_{1-3} .

15 Em um outro aspecto específico, R^2 é cicloalquil de C_{3-12} ou aril de C_{6-10} , onde cicloalquil de C_{3-12} e aril de C_{6-10} são, cada um opcionalmente, substituído com um $-OR^a$, com um ou dois halo, ou com um ou dois alquil de C_{1-3} opcionalmente substituído com dois ou três halos.

20 Em um outro aspecto específico, R^2 é cicloalquil de C_{3-12} ou aril de C_{6-10} , onde cicloalquil de C_{3-12} e aril de C_{6-10} são, cada um opcionalmente, substituído com um ou dois halo, ou com um ou dois alquil de C_{1-3} opcionalmente substituído com dois ou três halos. Grupos R^2

25 representativos dentro deste aspecto incluem, mas não estão limitados a, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, adamantil, fenil e naftil, onde ciclohexil, fenil e naftil são cada um opcionalmente substituído com um ou dois halo ou com alquil de C_{1-3} substituído com dois ou três halos.

30 Em um outro aspecto específico, R^2 é ciclobutil,

ciclopentil, ciclohexil, adamantil ou fenil, onde o ciclohexil e o fenil são, cada um, opcionalmente substituído com um ou dois halos ou com alquil de C_{1-3} substituído com dois ou três halos.

5 Em um outro aspecto específico, R^2 é ciclohexil ou fenil, onde ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente substituído com um ou dois halo ou com alquil de C_{1-3} substituído com dois ou três halos; ou R^2 é ciclohexil ou fenil, onde ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente
10 substituído com um ou dois halo.

Em um outro aspecto específico, R^2 é ciclohexil opcionalmente substituído com um ou dois halo.

Em ainda um outro aspecto específico, R^2 é ciclohexil.

Em ainda um outro aspecto específico, R^2 é fenil
15 opcionalmente substituído com um ou dois halo.

Em ainda um outro aspecto específico, R^2 é fenil.

Em um aspecto específico, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^C$ e $-S(O)_2NR^aR^b$;

Em um aspecto específico, R^3 é selecionado a partir de
20 hidrogênio, $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^C$ e $-S(O)_2NR^aR^b$.

Em um aspecto específico, R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-C(O)R^4$ e $-C(O)NHR^5$.

Em outros aspectos específicos, R^3 é $-C(O)R^4$ ou $-C(O)NHR^5$, ou R^3 é $-C(O)R^4$.

25 Em um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)R^4$ onde R^4 é cicloalquil de C_{3-6} ou alquil de C_{1-6} , e onde alquil de C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou dois $-OR^a$, ou com um substituinte selecionado a partir de $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ e cicloalquil de C_{3-6} e R^6 é alquil de C_{1-3} ,
30 opcionalmente substituído com R^7 , onde R^7 é $-C(O)OR^a$.

Em um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)R^4$ onde R^4 é cicloalquil de C_{3-6} ou alquil de C_{1-6} , onde o cicloalquil de C_{3-6} é opcionalmente substituído com um $-OR^a$, e o alquil de C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionado a partir de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquil de C_{3-6} e fenil, onde R^6 é alquil de C_{1-3} , opcionalmente substituído com R^7 , onde R^7 é $-C(O)OR^a$.

Em um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)R^4$ onde R^4 é cicloalquil de C_{5-6} opcionalmente substituído com um $-OH$.

Em outros aspectos específicos, R^3 é $-C(O)R^4$ onde R^4 é alquil de C_{1-4} onde alquil de C_{1-4} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de $-OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquil de C_{3-6} e fenil, onde R^6 é alquil de C_{1-3} ; ou R^4 é alquil de C_{1-4} onde alquil de C_{1-4} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_3)_2$ e fenil. Valores representativos de R^4 dentro deste aspecto incluem, mas não estão limitados a $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)N(CH_3)_2$ e $CH(NHCH_3)CH_2OH$.

Em ainda um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)R^4$ onde R^4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ e $-CH_2SO_2CH_3$.

Em um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)NHR^5$.

Em um outro aspecto específico, R^3 é $-C(O)NHR^5$, onde R^5 é alquil de C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol ou $-(CH_2)_q$ -fenil, onde q é 0 ou 1 e fenil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de cloro, flúor, $-OH$ e

-OCF₂.

Em outros aspectos específicos, R³ é -C(O)NHR⁵, onde R⁵ é alquil de C₁₋₆, benzo[1,3]dioxol; ou R⁵ é -CH(CH₃)₂ ou benzo[1,3]dioxol; ou R⁵ é -CH(CH₃)₂.

5 A invenção também fornece um composto de Fórmula (I), onde:

R¹ é -OR^a ou -C(O)NR^aR^b;

A é -(CH₂)₂- ou -CH₂-;

G é -(CH₂)₂- ou -CH₂-;

10 R² é selecionado a partir de ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil e fenil, onde ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente substituído com 1 ou 2 halo ou com alquil de C₁₋₃ substituído com 2 ou 3 halo;

R³ é selecionado a partir de -C(O)R⁴, -S(O)₂R^c, -
15 S(O)₂NR^aR^b e -C(O)NHR⁵;

R⁴ é cicloalquil de C₃₋₆ ou alquil de C₁₋₆, onde o cicloalquil de C₃₋₆ é opcionalmente substituído com um -OR^a, e o alquil de C₁₋₆ é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionado a partir de -OR^a, -C(O)OR^a,
20 -S(O)₂R⁶, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -CN, cicloalquil de C₃₋₆ e fenil, onde R⁶ é alquil de C₁₋₃, opcionalmente substituído com R⁷, onde R⁷ é -C(O)OR^a;

R⁵ é alquil de C₁₋₄, benzo[1,3]dioxol ou -(CH₂)_q-fenil, onde q é 0 ou 1 e fenil é opcionalmente substituído com um
25 ou dois substituintes selecionados a partir de cloro, flúor, -OH e -OCF₂.

R^a e R^b são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquil de C₁₋₃, e

R^c é alquil de C₁₋₃;

30 desde que quando R² é fenil substituído na posição 4,

R^3 não é $-C(O)R^4$ onde R^4 é alquil de C_{1-4} substituído com $-C(O)OH$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

5 Em ainda um outro aspecto, a invenção fornece um composto de Fórmula (I), onde:

R^1 é $-OH$ ou $-C(O)NH_2$;

A é $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$;

G é $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$;

10 R^2 é ciclohexil ou fenil, onde ciclohexil é opcionalmente substituído com 1 ou 2 halo;

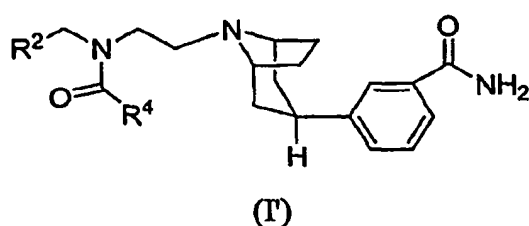
R^3 é $-C(O)R^4$ ou $-C(O)NHR^5$;

R^4 é selecionado a partir de $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ e $-CH_2SO_2CH_3$; e

15 R^5 é $-CH(CH_3)_2$ ou benzo[1,3]dioxol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

A invenção também fornece um composto de Fórmula (I'):



onde:

20 R^2 é ciclohexil ou fenil, onde ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente substituído com um ou dois halo; e

R^4 é cicloalquil de C_{3-6} ou alquil de C_{1-4} , onde:

Cicloalquil de C_{3-6} é opcionalmente substituído com um $-OR^a$, e

25 Alquil de C_{1-4} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de $-OR^a$, -

$S(O)_2R^6$, $-NR^aR^b$ $-CN$ e cicloalquil de C_{3-6} ,

R^a e R^b são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquil de C_{1-3} , e

R^6 é alquil de C_{1-3} ,

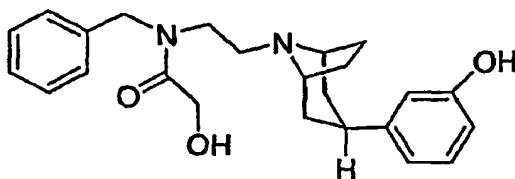
5 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

Dentro deste aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I') onde R^4 é alquil de C_{1-4} opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a
10 partir de $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ e $-NH(CH_3)_2$.

Também dentro deste aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I') onde R^2 é ciclohexil ou 4,4-difluorociclohexil e R^4 é alquil de C_{1-4} substituído com um ou dois $-OH$.

15 A invenção também fornece os compostos de Exemplos 1-204 aqui.

A convenção de nomenclatura química usada aqui está ilustrada para o composto do Exemplo 1:



que é *N*-benzil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-3-hidroxifenil]-
20 8-azabíciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida.

Alternativamente, usando-se as convenções IUPAC conforme implementado no software AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Germany), o composto é designado como
25 *N*-benzil-2-hidroxi-*N*-{2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-hidroxifenil)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida.

Os nomes aqui usados, portanto, correspondem à notação IUPAC com a orientação *endo* do grupo fenil substituído com

relação ao grupo 8-azabicyclo[3,2,1]octano indicada explicitamente. Todos os compostos da invenção estão na orientação endo. Por conveniência, conforme aqui usado, o termo "8-azabicyclooctano" significa 8-azabicyclo[3,2,1]octano.

Além da estequiometria endo com relação ao grupo bicyclo, os compostos da invenção podem conter um centro quiral nos substituintes R^4 , R^5 ou A. Conseqüentemente, a invenção inclui misturas racêmicas, estereoisômeros puros e misturas enriquecidas com estereoisômeros de tais isômeros, a menos que de outra forma indicado. Quando a estequiometria de um composto é especificada, incluindo tanto a orientação com relação ao grupo 8-azabicyclooctano quanto a quiralidade em qualquer um dos substituintes R^4 , R^5 ou A, será compreendido por aqueles habilitados na técnica, que menores quantidades de outros estereoisômeros podem estar presentes nas composições da invenção a menos que de outra forma indicado, desde que qualquer utilidade da composição como um todo não seja eliminada pela presença de tais outros isômeros.

DEFINIÇÕES

Quando se descreve os compostos, composições e métodos da invenção, os seguintes termos possuem os significados a seguir, a menos que de outra forma indicado.

O termo "alquil" significa um grupo hidrocarboneto saturado monovalente que pode ser linear ou ramificado ou combinações destes. A menos que de outra forma definido, tais grupos alquil contêm tipicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquil representativos incluem, por meio de exemplo, metil, etil, *n*-propil (*n*-Pr), isopropil (*i*-Pr), *n*-

butil (*n*-Bu), *sec*-butil, isobutil, *terc*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil e etc.

O termo "alquilenil" significa um grupo hidrocarboneto saturado divalente que pode ser linear ou ramificado ou
5 combinações destes. A menos que de outra forma definido, tais grupos alquilenil contêm tipicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Os grupos alquilenil representativos incluem, por meio de exemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, propano-1,2-diil(1,1-metiletileno), 2-
10 metilpropano-1,2-diil(1,1-dimetiletileno) e etc.

O termo "alcoxi" significa um grupo monovalente da fórmula (alquil)-O-, onde alquil é conforme definido acima. Grupos alcoxi representativos incluem, por meio de exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi e etc.

15 O termo "cicloalquil" significa um grupo carbocíclico saturado monovalente que pode ser monocíclico ou multicíclico. A menos que de outra forma definido, tais grupos cicloalquil contêm tipicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquil representativos incluem, por
20 meio de exemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, adamantil e etc.

O termo "aril" significa um hidrocarboneto aromático monovalente possuindo um único anel (isto é, fenil) ou anéis fundidos (isto é, naftaleno). A menos que de outra
25 forma definido, tais grupos aril contêm tipicamente de 6 a 10 átomos do anel de carbono. Grupos aril representativos incluem, por meio de exemplo, fenil e naftaleno-1-il, naftaleno-2-il, e etc.

O termo "halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

30 O termo "composto" significa um composto que foi

sinteticamente preparado ou preparada de uma outra maneira, tal como por metabolismo.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade suficiente para efetuar o tratamento quando administrada a um paciente em necessidade de tratamento.

O termo "tratamento" conforme usado aqui se refere ao tratamento de uma doença, desordem ou condição médica em um paciente, tal como um mamífero (particularmente um humano), que inclui:

(a) impedir que a doença, desordem ou condição médica ocorra, isto é, o tratamento profilático de um paciente;

(b) melhorar a doença, desordem ou condição médica, isto é, eliminar ou causar a regressão da doença, desordem ou condição médica em um paciente, incluindo agir contra os efeitos de outros agentes terapêuticos;

(c) suprimir a doença, desordem ou condição médica, isto é, retardar ou interromper o desenvolvimento da doença, desordem ou condição médica em um paciente; ou

(d) aliviar os sintomas da doença, desordem ou condição médica em um paciente.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" significa um sal preparado a partir de um ácido ou base que é aceitável para administração a um paciente, tal como um mamífero.

Tais sais podem ser derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis e a partir de bases farmacologicamente aceitáveis. Tipicamente, os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da presente invenção são preparados de ácidos.

Sais derivados de ácidos farmacologicamente aceitáveis

incluem, mas não estão limitados a, ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, glicólico, hidrobrômico, hidróclórico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, oxálico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, ácido xinafóico(1-hidroxi-2-naftóico), ácido naftaleno-1,5-dissulfônico e etc.

O termo "solvato" significa um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, isto é, um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma ou mais moléculas de um solvente. Tais solvatos são tipicamente sólidos cristalinos possuindo uma proporção molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Solventes representativos incluem por meio de exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, e etc. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

Será avaliado que o termo "ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste" é objetivado para incluir todas as permutações de sais e solvatos, tal como um solvato de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I).

O termo "grupo de proteção de amino" significa um grupo de proteção adequado para impedir reações indesejadas em um nitrogênio do amino. Grupos de proteção de amino representativos incluem, mas não estão limitados a, formil, grupos acil, por exemplo, grupos alcanoil, tal como acetil e tri-fluoroacetil; grupos alcóxicarbonil, tal como terc-butoxicarbonil (Boc); grupos arilmetoxicarbonil, tais como benziloxicarbonil (Cbz) e 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc);

grupos arilmetil, tais como benzil (Bn), tritil (Tr) e 1,1-di-(4'-metoxifenil)metil; grupos silil, tais como trimetilsilil (TMS) e *terc*-butildimetilsilil (TBDMS); e etc.

5

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

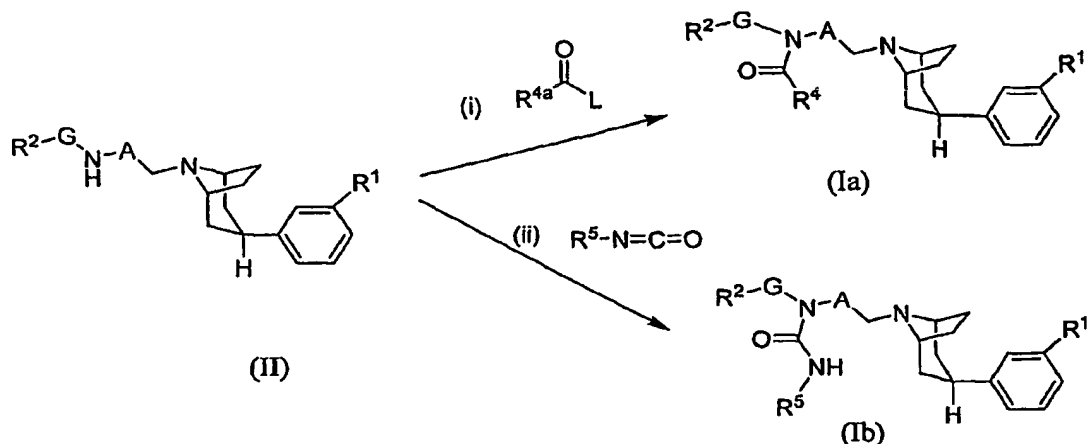
Os compostos da invenção podem ser preparados de materiais iniciais facilmente disponíveis usando-se os seguintes métodos gerais e procedimentos. Embora um aspecto particular da presente invenção seja ilustrado nos esquemas
10 abaixo, aqueles habilitados na técnica irão reconhecer que todos os aspectos da presente invenção podem ser preparados usando-se os métodos descritos aqui ou pelo uso de outros métodos, reagentes e materiais iniciais conhecidos daqueles habilitados na técnica. Será também avaliado que onde
15 condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperatura de reação, tempos, proporções de moles dos reagentes, solventes, pressões e etc.) são fornecidas, outras condições de processo podem também ser usadas a menos que de outra forma declarado. Condições ótimas de
20 reação podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por qualquer um habilitado na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

Adicionalmente, como será aparente àqueles habilitados
25 na técnica, os grupos de proteção convencionais podem ser necessários para impedir que certos grupos funcionais passem por reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular assim como condições adequadas para a proteção e desproteção são
30 bem conhecidos na técnica. Por exemplo, numerosos grupos de

proteção, e sua introdução e remoção, estão descritos em T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, New York, 1999, e referências aqui citadas.

5 Em um método de síntese, os compostos da invenção são preparados conforme ilustrado no Esquema A. (Os substituintes e variáveis mostrados nos seguintes esquemas possuem as definições fornecidas acima a menos que de outra forma indicado).

10 **Esquema A**



No Esquema A, R^{4a} representa R^4 ou uma forma protegida de R^4 , e L representa um grupo de saída, tal como cloro ou bromo, ou $R^{4a}C(O)-L$ representa um ácido carboxílico ou um sal carboxilato. Por exemplo, para preparar um composto em

15 que R^4 seja $-CH_2OH$, um reagente útil é cloreto de acetoxi acetila, em que R^{4a} seja is $-CH_2OC(O)CH_3$ e L seja cloro. Quando R^{4a} é uma forma protegida de R^4 , uma reação (i) também inclui uma etapa de desproteção, que não e mostrada. Para preparar um composto em que R^1 representa amino,

20 preferivelmente, um grupo amino protegido é usado por R^1 no intermediário (II) e uma seqüência de reação inclui etapa de desproteção final.

Condições de reação ideais para a reação (i) do

Esquema A para preparar os compostos de fórmula (1a), podem variar dependendo das propriedades químicas dos reagentes $R^{4a}C(O)-L$, como é bem conhecido daqueles habilitados na técnica. Por exemplo, quando L é um grupo de saída halo, tal como cloro, a reação (i) é tipicamente conduzida contatando-se o intermediário (H) com uma quantidade entre cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes de um composto de fórmula $R^{4a}C(O)-L$ em um diluente inerte, tal como diclorometano, na presença de um excesso de base, por exemplo, entre cerca de 3 e cerca de 6 equivalentes de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina ou trietilamina. Diluentes inertes adequados também incluem 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahidrofurano e dimetilacetamida e etc. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura na faixa de $-50^{\circ}C$ a cerca de $30^{\circ}C$ por cerca de 15 minutos a cerca de 16 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

Quando o reagente $R^{4a}C(O)-L$ é um ácido carboxílico ou um sal carboxilato, a reação (i) é tipicamente conduzida pelo contato do intermediário (II) com de cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes do ácido $R^{4a}C(O)OH$ ou o sal carboxilato, por exemplo, $R^{4a}C(O)OLi$, em um diluente inerte, na presença de um excesso de base, ambos conforme descrito acima, e na presença de cerca de 1 a cerca de 6 equivalentes de um agente de ativação tal como *N,N*-carbonil diimidazol (CDI), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-o-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU) ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura na faixa de $25^{\circ}C$ a cerca de $100^{\circ}C$ por cerca de 2 horas a cerca de 16 horas, ou

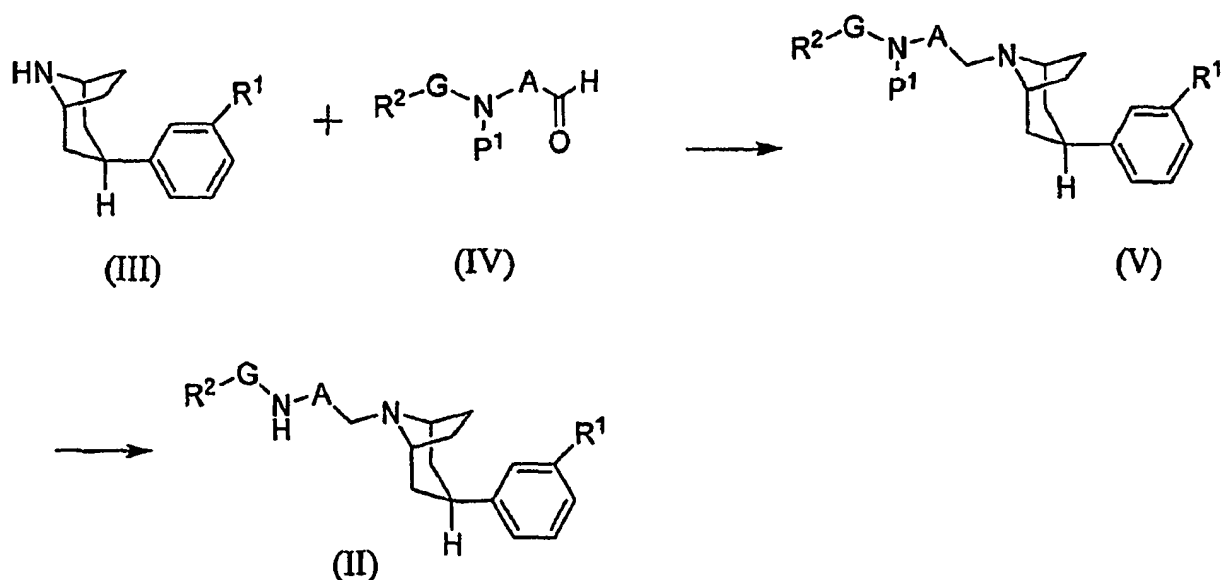
até que a reação esteja substancialmente completa.

Conforme descrito no exemplo abaixo, compostos particulares de fórmula (Ia) podem ser preparados unindo-se um intermediário da fórmula (II) com reagentes
5 alternativos, tal como anidridos cíclicos ou um ácido carboxílico dioxolano.

A preparação dos compostos de uréia da fórmula (Ib) é ilustrada na reação (ii) do Esquema A. A reação é tipicamente conduzida contatando-se o intermediário (II)
10 com cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes de um composto isocianato $R^5-N=C=O$ na presença de cerca de 3 e cerca de 6 equivalentes da base como *N,N*-diisopropiletilamina. A reação é tipicamente conduzida à temperatura ambiente por cerca de 1 hora a cerca de 16 horas, ou até que a reação
15 esteja substancialmente completa.

Um procedimento geral para a preparação de um intermediário da fórmula (II) está ilustrado no Esquema B1, onde P^1 representa um grupo de proteção de amino.

Esquema B1



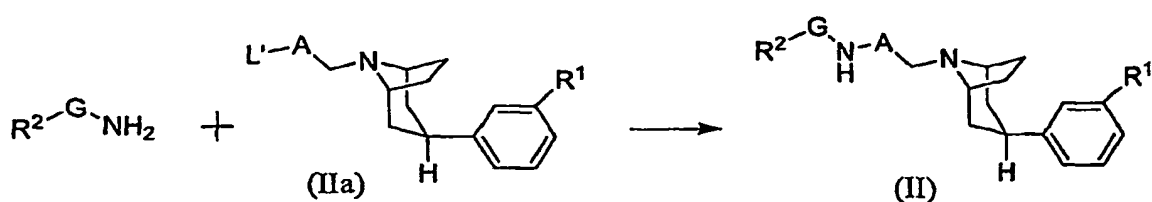
Um intermediário da fórmula (III), referido aqui como

um "feniltropano", é redutivamente *N*-alquilado pela reação com um aldeído de fórmula (IV) para fornecer um intermediário protegido (V) que é desprotegido pelos procedimentos convencionais para fornecer intermediário (II).

A reação inicial é tipicamente conduzida contatando-se o intermediário (III) com cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes de um aldeído de fórmula (IV) em um diluente adequado, tipicamente um diluente inerte, na presença entre 0,9 e cerca de 2 equivalentes de um agente redutor. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C até temperatura ambiente por cerca de meia hora a cerca de 3 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa. Os diluentes inertes adequados incluem diclorometano e semelhantes listados acima. Adicionalmente, álcoois, tais como metanol ou etanol, podem ser usados como o diluente. Agentes redutores típicos incluem triacetoxiborohidreto de sódio, borohidreto de sódio e cianoborohidreto de sódio. O produto (V) é isolado por meios convencionais. A desproteção de (V) usa procedimentos padrões. Por exemplo, quando o grupo protetor P¹ é Boc, (V) é tipicamente tratado com um ácido, tal como ácido trifluoroacético para fornecer o intermediário (II). Na reação do Esquema B1, o intermediário (III) pode ser fornecido na forma de uma base livre ou de sal. No último caso, cerca de 1 equivalente da base pode opcionalmente ser usado na reação.

Um outro procedimento geral para a preparação de um intermediário de fórmula (II) está ilustrado no Esquema B2.

Esquema B2

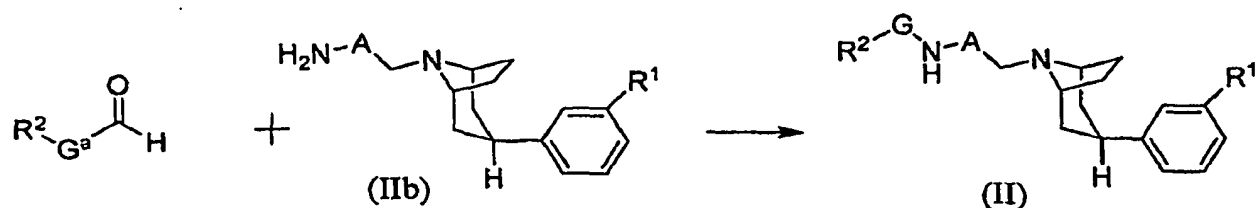


onde L' representa um grupo de saída sulfonato tal como mesilato ou tosilato. A reação é tipicamente conduzida contatando-se o intermediário (IIa) com cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes de amina R²-G-NH₂ em um diluente inerte, tal como dimetilformamida ou um álcool, na presença de cerca de 1 e 2 equivalentes da base, tal como N,N-diisopropiletilamina, ou semelhante. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura na faixa de 25°C a cerca de 80°C por cerca de meia hora a cerca de 2 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

Os intermediários da fórmula (IIa) podem ser preparados por processos padrões. Por exemplo, um intermediário da fórmula (IIa) em que L' é mesilato pode ser preparado conforme descrito no Exemplo 130. Um álcool substituído com halo da forma HO-A-CH₂-X, onde X é um halo é reagido com fenil tropano (III) para fornecer um intermediário álcool em que HO-A-CH₂- é ligado ao nitrogênio do tropano, que é então reagido com cloreto de metanossulfonila para fornecer o intermediário (IIa).

Um terceiro processo para a preparação do intermediário (II) está ilustrado no Esquema B3.

Esquema B3

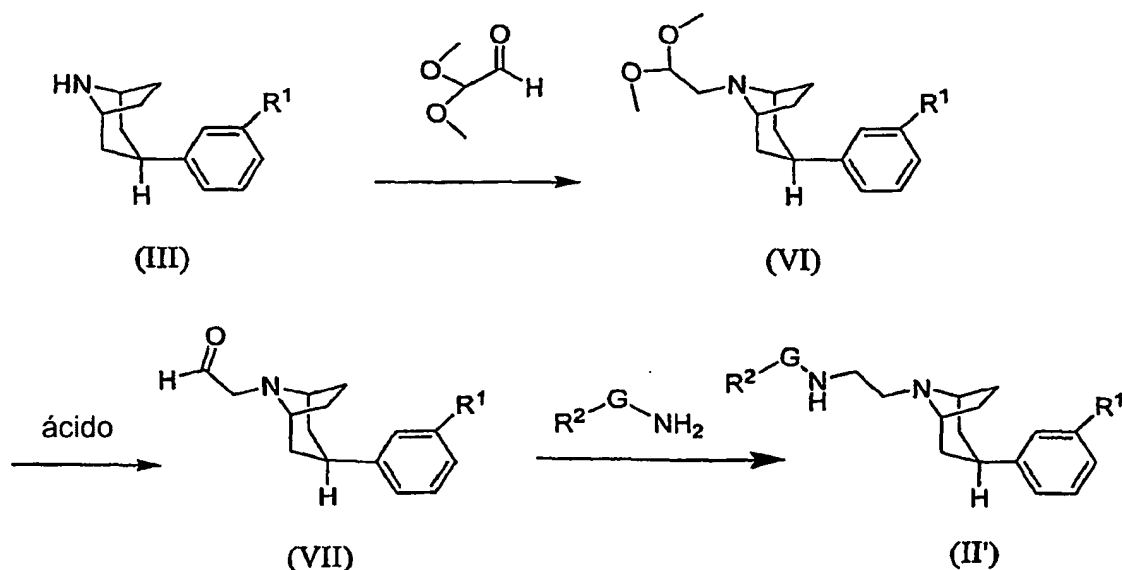


onde G^a é definido de forma que G^a-CH_2 seja a variável G , isto é G^a é alquilenil de C_{1-3} ou G^a é uma ligação covalente. O intermediário (IIb) é *N*-alquilado redutivamente pela reação com o aldeído $R^2-G^a-C(O)H$ para
 5 fornecer o intermediário (II). A reação é tipicamente conduzida sob as condições descritas acima para a reação de *N*-alquilação de (III) do Esquema B1. O intermediário (IIb) pode ser preparado por *N*-alquilação redutiva do feniltropano (III) por um amino aldeído protegido da forma
 10 $N(HP^1)-A-C(O)H$ seguida por uma etapa de desproteção.

Em um outro processo alternativo para a preparação do intermediário (II), um reagente de ácido carboxílico é ligado com o feniltropano (III) na presença de um agente de ligação de amida para formar um intermediário amida que é
 15 então reduzido para fornecer o intermediário (II), conforme descrito, por exemplo, na Preparação 22 abaixo.

Em um outro processo alternativo, um intermediário da fórmula (II) em que a variável A é metileno, é preparado pelo processo do Esquema C.

20

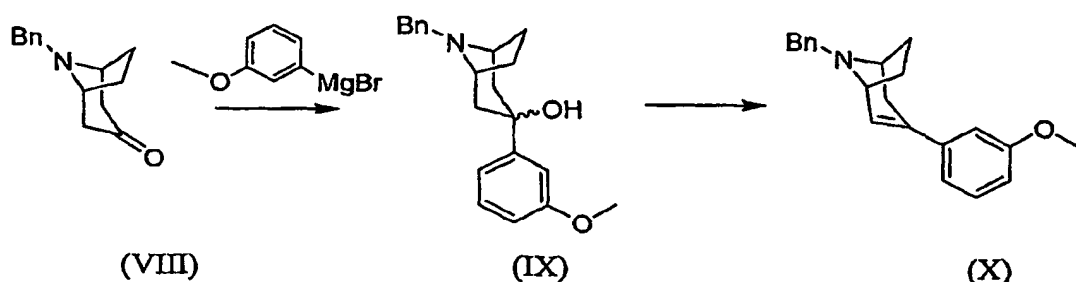
Esquema C

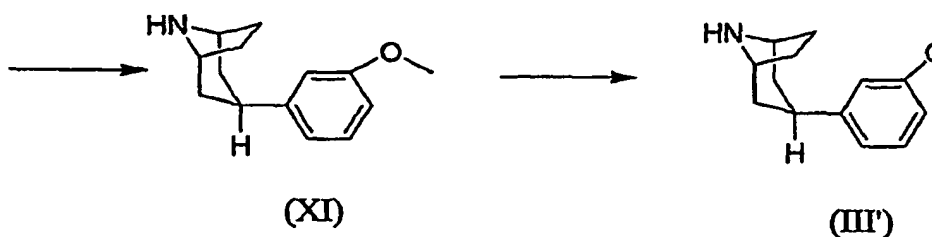
Conforme mostrado no Esquema C, o intermediário (III) é *N*-alquilado redutivamente pela reação com dimetoxiacetaldeído para fornecer o intermediário acetal (VI) sob as condições de *N*-alquilação descritas previamente. A seguir, o intermediário acetal (VI) é hidrolisado em uma solução aquosa de um ácido forte, por exemplo, HCl 3N ou 6N, para fornecer o intermediário aldeído (VII) como um sal hidrocloreto. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura variando de cerca de 20°C a cerca de 40°C por cerca de 3 a cerca de 72 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

Finalmente, a aminação redutiva do intermediário (VII) com uma amina da fórmula R^2-G-NH_2 fornece o intermediário da fórmula (II'). Tipicamente, o aldeído (VII) em um diluente inerte é contatado com cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes da amina na presença de cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes de um agente redutor e cerca de 1 equivalente da base. A reação é tipicamente conduzida à temperatura ambiente por cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

Os intermediários (III) e (IV) podem ser preparados a partir de materiais iniciais facilmente disponíveis. Por exemplo, um processo para a preparação do feniltropano (III') em que R^1 é hidroxí está ilustrado no Esquema D.

Esquema D





Onde Bn significa o grupo de proteção de amino, benzil. A tropanona protegida (VIII) pode ser preparada pela reação de 2,5-dimetoxi tetrahydrofurano com benzilamina e ácido 1,3-acetonadicarboxílico em uma solução aquosa ácida na presença de agente de tamponamento conforme descrito em US 2005/0228014 (Veja também, Patente U. S. de número 5.753.673).

Primeiro, a tropanona (VIII) é adicionada a uma solução de cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes do reagente de Grignard, brometo de 3-metoxifenil magnésio, em um diluente inerte. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura variando de cerca de 0°C a cerca de 10°C por cerca de 1 a cerca de 3 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa. A transmetalização do reagente de Grignard do magnésio ao cério pela reação com uma quantidade equivalente de cloreto ceroso antes do uso é vantajosa para a obtenção de um bom rendimento do intermediário (IX). O substituinte hidroxil é eliminado do intermediário (IX) pelo tratamento com HCl 6N aquoso para fornecer o sal hidrocloreto do intermediário (X). Esta reação é tipicamente conduzida a uma temperatura variando de cerca de 50°C a cerca de 100°C por cerca de 1 a cerca de 3 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

A hidrogenação do intermediário (X) satura a ligação dupla da metade alqueno e remove o grupo de proteção benzil

para fornecer o intermediário (XI). Tipicamente, a reação é conduzida expondo-se o sal de HCl de (X) dissolvido em etanol a uma atmosfera de hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição. Finalmente, o grupo metil é removido do intermediário (XI) contatando-se uma solução resfriada do intermediário (XI) em um diluente inerte com cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes do tribrometo de boro, brometo de hidrogênio ou tricloreto de boro. A reação é tipicamente conduzida a uma temperatura variando de cerca de -80°C a cerca de 0°C por cerca de 12 a cerca de 36 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa. Alternativamente, o intermediário (XI) pode ser isolado como um sal hidrocloreto, que é tratado com cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes do ácido hidrobromico aquoso para fornecer o intermediário feniltropano (III').

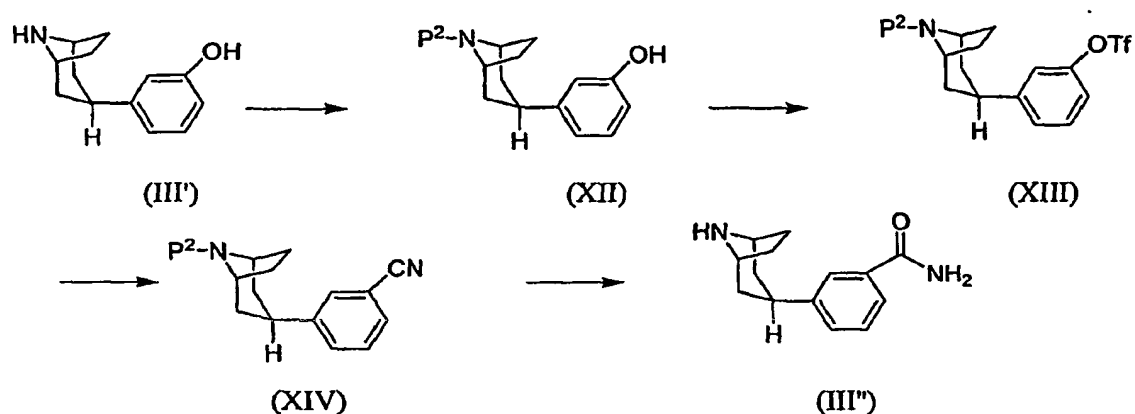
O intermediário (III') pode ser usado por procedimentos convencionais como uma base livre ou como um sal hidrobrometo. A cristalização do sal hidrobrometo fornece o intermediário (III') com alta estereoespecificidade na configuração endo (a relação entre endo e exo é de mais de 99,1:0,8).

Conforme descrito nos exemplos abaixo, certas variações do processo acima podem ser usados alternativamente para preparar o intermediário (III'). Por exemplo, reagentes diferentes podem ser usados para eliminar o hidroxil de (IX) para obter o intermediário (X), que pode ser isolado como uma base livre em vez de na forma de sal. Em ainda uma outra seqüência de processo alternativo, o tratamento do intermediário (IX) com

tribrometo de boro ou HBr remove o grupo metil uma vez que ele elimina o substituinte hidroxil.

Um processo para preparar o intermediário (III') em que a variável R^1 é $-C(O)NH_2$, usa (III') como um material inicial conforme mostrado no Esquema E.

Esquema E



onde $-OTf$ representa sulfonato de trifluorometano (comumente triflato) e P^2 representa um grupo de proteção de amino.

Por exemplo, quando Boc é usado como o grupo de proteção, primeiro, o feniltropano (III') é tipicamente reagido com cerca de 1 equivalente de dicarbonato de di-*tert*-butila (comumente Boc_2O) para fornecer o intermediário com Boc protegido (XII). Os reagentes são tipicamente resfriados a cerca de $0^\circ C$ e então são deixados a aquecer até temperatura ambiente durante um período de cerca de 12 e cerca de 24 horas. Quando o tri-fluoroacetil é usado como o grupo de proteção, tipicamente (III') é reagido com cerca de 2 equivalentes de anidrido tri-fluoroacetil para formar o intermediário protegido (XII). A seguir, o intermediário (XII) em um diluente inerte é contatado com um leve excesso, por exemplo, cerca de 1,1 equivalente de cloreto de trifluorometano sulfonila na presença de cerca de 1 e

cerca de 2 equivalentes da base para fornecer o intermediário (XIII), que pode ser isolado por procedimentos convencionais. A reação de (XIII) com cianeto de zinco na presença de um catalisador de metal de transição, fornece o intermediário (XIV). Esta reação é tipicamente conduzida a uma temperatura variando de cerca de 60°C a cerca de 120°C sob uma atmosfera inerte por cerca de 2 a cerca de 12 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa.

Finalmente, o intermediário nitrila (XIV) é hidrolisado e desprotegido para fornecer o intermediário carboxamida (III'). Tipicamente, nesta reação, quando P² é Boc, o intermediário (XIV) em um solvente ácido, por exemplo, ácido trifluoroacético, é contatado com cerca de 4 e cerca de 6 equivalentes do ácido sulfúrico concentrado. Tipicamente, a reação é conduzida a uma temperatura variando de cerca de 50°C a cerca de 80°C por cerca de 8 a cerca de 24 horas, ou até que a reação esteja substancialmente completa. O produto é tipicamente isolado na forma de uma base livre. Alternativamente, a transformação do (XIV) a (III') é executada em duas etapas, em que, o substituinte nitrila do intermediário (XIV) é primeiramente hidrolisado à carboxamida pela reação com carbonato de potássio e peróxido de hidrogênio e então o grupo de proteção Boc é removido pelo tratamento com ácido, por exemplo, ácido trifluoroacético.

Quando um grupo de proteção tri-fluoroacetil é usado, o intermediário nitrila é primeiramente hidrolisado à carboxamida em ácido sulfúrico concentrado conforme descrito acima. O resfriamento da reação de hidrólise pela

adição de base também remove o grupo de proteção. O produto é tipicamente isolado como o sal do ácido hidrocloreto. Ainda uma outra sequência de reação alternativa que faz uso de um intermediário de cianofeniltropano protegido está descrita nos exemplos abaixo.

Um intermediário de fórmula (III) em que R^1 é $-NHS(O)_2R^C$ pode ser preparado a partir do intermediário (XIII) do Esquema E. Conforme descrito, por exemplo, na Preparação 23 abaixo, um intermediário da fórmula (III) em que R^1 representa $-NHS(O)_2CH_3$, pode ser preparado reagindo-se o intermediário (XIII) com benzofenona imina na presença de um catalisador de paládio para fornecer um intermediário 8-azabicyclooctano protegido substituído com 3-aminofenil, que, sucessivamente, é reagido com cloreto de metanossulfonila para preparar um intermediário protegido em que R^1 é $-NHS(O)_2CH_3$. O grupo de proteção é então removido por métodos convencionais para fornecer o intermediário da fórmula (III).

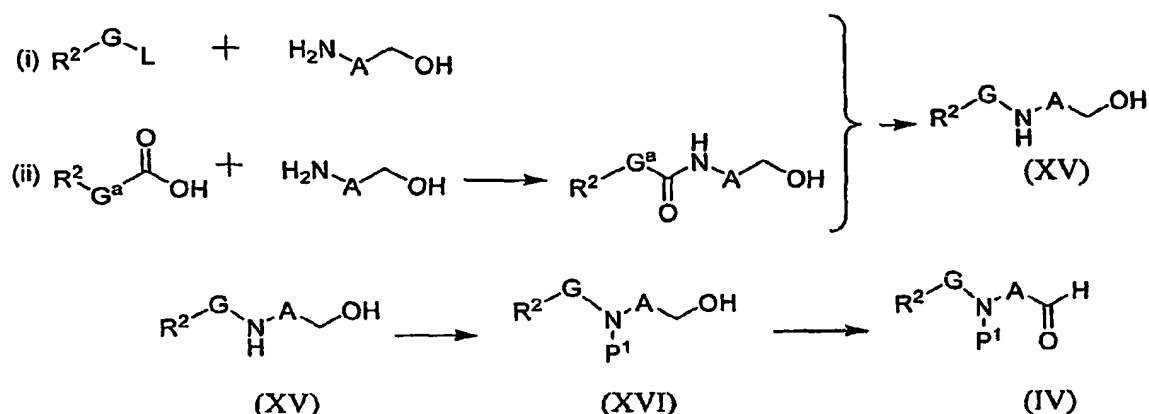
O intermediário substituído com triflato (XIII) é também útil como um material inicial para a preparação de outros intermediários importantes para os compostos da invenção. Um intermediário da fórmula (III) em que R^1 é o éster, $-C(O)OR^a$ onde R^a é alquil de C_{1-3} , pode ser preparado pela carbonilação catalisada por paládio do (XIII) na presença de um solvente alcoólico, R^aOH , seguida por uma etapa de desproteção. O intermediário (III) em que R^1 é o ácido, $-C(O)OH$, pode ser obtido pela hidrólise da forma protegida do intermediário (III) em que R^1 é o éster, na presença de uma base inorgânica e subsequente desproteção.

A redução do intermediário ácido protegido, usando-se, por

exemplo, um agente redutor tal como borohidreto de sódio, pode fornecer o intermediário da fórmula (III) em que R^1 é $-\text{CH}_2\text{OH}$ após desproteção.

Os intermediários de forma (IV), usados no Esquema B1, podem ser preparados a partir de um álcool de Fórmula (XV) conforme ilustrado no Esquema F do processo:

Esquema F

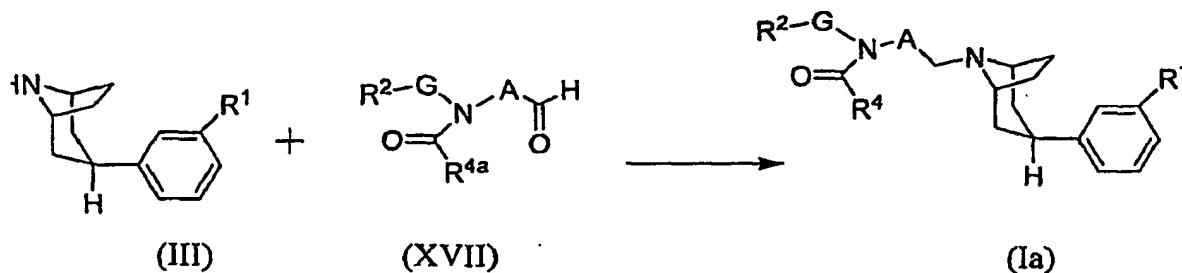


onde G^a é definido de forma que $G^a-\text{CH}_2$ é G e L é um grupo de saída. O álcool (XV) pode ser preparado pelo processo da reação (i) em que um álcool da fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{CH}_2-\text{OH}$ é reagido com um alquilaletto substituído da fórmula $R^2-\text{G}-\text{L}$ sob condições similares àsquelas descritas para a reação do esquema B2. O álcool (XV) pode também ser preparado pelo processo da reação (ii) sob condições de ligação de ácido típicas conforme descrito previamente, para formar a amida intermediária que é reduzida, por exemplo, por um processo de redução de borano, para fornecer um intermediário álcool da fórmula (XV). A seguir, a adição de um grupo de proteção de amino pelos procedimentos convencionais forma o intermediário (XVI) que é oxidado para fornecer um intermediário da fórmula (IV). O intermediário (IV) pode ser preparado e armazenado como um aduto de bissulfito, a partir do qual o aldeído é liberado

antes do uso.

Em um processo alternativo para a preparação dos compostos da invenção da fórmula (Ia), o intermediário feniltropano (III) é reagido com um intermediário da
5 fórmula (XVII).

Esquema G



sob condições similares às aquelas descritas para a reação inicial do Esquema B1. Quando R^{4a} é uma forma protegida de R^4 , uma etapa de desproteção final é executada para fornecer o composto (Ia). O intermediário (XVII) pode ser preparado pela reação do álcool (XV) com o reagente $R^{4a}C(O)-L$ para adicionar $-C(Q)R^{4a}$ ao nitrogênio de (XV), seguido pela oxidação do álcool resultante ao aldeído
10 (XVII). Os compostos de uréia da invenção da fórmula (Ib) podem ser preparados por processos análogos àquele mostrado no Esquema G.

Detalhes adicionais relacionados às condições de reação específicas e outros procedimentos para preparação dos compostos representativos da invenção ou intermediários destes estão descritos nos Exemplos expostos abaixo.
20

Conseqüentemente, em um aspecto do método, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou um sal ou derivado protegido deste, o
25 processo compreendendo (a) reagir um composto de fórmula (II) com (i) um composto de fórmula $R^{4a}C(O)-L$ ou (ii) um

composto de fórmula $R^5-N=C=O$; or (b) reagir um composto de fórmula (III) com um composto de fórmula (XVII); e, opcionalmente remover o grupo de proteção ou grupos de R^{4a} , para fornecer um composto de fórmula (I), ou um sal ou derivado protegido deste.

Em aspectos separados, a invenção também fornece um composto de fórmula (II) e um composto de fórmula (III), onde as variáveis R^1 , R^2 , G, e A assumem qualquer um dos valores descritos nos aspectos da invenção divulgados acima. Em particular, a invenção fornece um composto de fórmula (II), onde R^1 é $-C(=O)NH_2$, R^2 é ciclohexil ou fenil onde ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente substituídos com um ou dois halo, G é $-CH_2-$ e A é $-CH_2-$. Além disso, em ainda um outro aspecto específico, a invenção fornece um composto de fórmula (III) onde R^1 é $-OR^a$ ou $-C(=O)NR^aR^b$, ou onde R^1 é $-OH$ ou $-C(=O)NH_2$.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos de 8-azabicyclooctano desta invenção são tipicamente administrados a um paciente na forma de uma composição ou formulação farmacêutica. Tais composições farmacêuticas podem ser administradas ao paciente por qualquer rota de administração aceitável incluindo, mas não limitada a, modos de administração por via oral, retal, vaginal, nasal, inalada, tópica (incluindo transdermal) e parenteral.

Conseqüentemente, em um dos aspectos da composição, a invenção está direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente

aceitável deste. Opcionalmente, tais composições farmacêuticas podem conter outros agentes terapêuticos e/ou de formulação se desejado. Quando se discute composições, o "composto da invenção" pode também ser referido aqui como o "agente ativo". Conforme aqui usado, o termo "composto da invenção" é objetivado para incluir os compostos da fórmula (I) assim como as espécies incorporadas na fórmula (I'). A expressão "composto da invenção" inclui, também, os sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos do composto a menos que de outra forma indicado.

As composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Tipicamente, tais composições farmacêuticas irão conter de cerca de 0,1 a cerca de 95% em peso do agente ativo; preferivelmente, de cerca de 5 a cerca de 70% em peso; e mais preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 60% em peso do agente ativo.

Qualquer veículo ou excipiente convencional pode ser usado nas composições farmacêuticas da invenção. A escolha de um veículo ou excipiente particular, ou combinações de veículos ou excipientes, irá depender do modo de administração que está sendo usado para tratar um paciente particular ou tipo de condição médica ou estado da doença. Sob este aspecto, a preparação de uma composição farmacêutica adequada para um modo particular de administração está inserida no escopo daqueles habilitados na técnica farmacêutica. Adicionalmente, os veículos ou excipientes usados nas composições farmacêuticas desta invenção estão comercialmente disponíveis. Por meio de

ilustração adicionao, técnicas de fórmula convencionais estão descritas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); e H.C. Ansel e outros, 5 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Exemplos representativos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não 10 estão limitados aos seguintes: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, tal como celulose microcristalina, e seus derivados, tais com carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; 15 tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tal como propileno glicol; 20 polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; Agar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina 25 isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções de tampão fosfato e outras substâncias compatíveis atóxicas empregadas em composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas são tipicamente preparadas misturando-se ou combinando-se completamente e 30 intimamente o agente ativo com um veículo farmaceuticamente

aceitável e um ou mais ingredientes ativos. A mistura combinada uniformemente resultante pode então ser moldada ou carregada em comprimidos, cápsulas, pílulas e etc., usando-se procedimentos e equipamentos convencionais.

5 As composições farmacêuticas da invenção são preferivelmente embaladas em uma forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a uma unidade fisicamente separada adequada para medicamentar por dose um paciente, isto é, cada unidade contendo uma quantidade
10 predeterminada de agente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado ou sozinho ou em combinação com uma ou mais unidades adicionais. Por exemplo, tais formas de dosagem unitárias podem ser cápsulas, comprimidos, pílulas e etc., ou embalagens unitárias adequadas para
15 administração parenteral.

Em uma modalidade, as composições farmacêuticas da invenção são adequadas para a administração oral. Composições farmacêuticas adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, comprimidos, pílulas,
20 lozangos, drágeas, pós, grânulos; ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo; ou como um elixir ou xarope; e etc.; cada uma contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente
25 invenção como um ingrediente ativo.

Quando objetivadas para administração oral em uma forma de dosagem sólida (isto é, como cápsulas, comprimidos, pílulas e etc.), as composições farmacêuticas da invenção irão compreender tipicamente o agente ativo e
30 um ou mais veículo(s) farmaceuticamente aceitável(eis),

tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio. Opcionalmente ou alternativamente, tais formas de dosagem sólidas podem também compreender: cargas ou diluentes, tais como amidos, celulose microcristalina, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; ligantes, tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatinas, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; umectantes, tal como glicerol; agentes desintegrantes, tal como Agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata e de tapioca, ácido algínico, alguns silicatos e/ou carbonato de sódio; agentes retardantes em solução, tal como parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de quaternário de amônio; agentes umectantes, tal como álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; absorventes, tais como caulim e/ou argila bentonita; lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e/ou misturas destes; agentes corantes; e agentes de tamponamento.

Agentes de liberação, agentes umectantes, agentes de cobertura, adoçantes, agentes flavorizantes e aromatizantes, preservativos e antioxidantes podem também estar presentes nas composições farmacêuticas da invenção. Exemplos de antioxidantes farmacêuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e etc.; antioxidantes solúveis em óleos, tais como palmitato de ascorbil, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol, e etc., e (3) agentes quelantes metálicos, tais como ácido cítrico, ácido

etilenodiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e etc. Agentes de revestimento para comprimidos, cápsulas, pílulas e etc., incluem aqueles usados para revestimentos entéricos, tais como ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimetilato de acetato de celulose, carboximetil etil celulose, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose e etc.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser formuladas para fornecer liberação lenta ou controlada do agente ativo usando-se, por meio de exemplo, hidroxipropil metil celulose, em proporções variadas, ou outras matrizes poliméricas, lipossomos e/ou microesferas. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ser formuladas de forma que elas liberem o ingrediente ativo apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições embutidas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O agente ativo pode também estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais do(s) excipiente(s) acima descrito(s).

As formas de dosagem líquidas adequadas para administração oral incluem, por meio de ilustração, emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Formas de dosagem líquidas tipicamente compreendem o agente ativo e um diluente inerte, tais como, por exemplo, água ou outros

solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos
5 (especialmente, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona, e gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes. Suspensões, além do ingrediente ativo, podem conter agentes de suspensão tais
10 como, por exemplo, álcoois isoestearílico etoxilado, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, Agar-agar e tragacanto, e misturas destes.

Os compostos da invenção podem também ser
15 administrados parenteralmente (por exemplo, por injeção intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal). Para administração parenteral, o agente ativo é tipicamente misturado com um veículo adequado para administração parenteral incluindo, por meio de exemplo,
20 soluções aquosas estéreis, solução salina, álcoois de baixo peso molecular tal como propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais, gelatinas, ésteres de ácido graxo tal como oleato de etila e etc. As formulações parenterais podem também conter um ou mais antioxidantes,
25 solubilizantes, estabilizadores, preservativos, agentes umectantes, emulsificantes, agentes de tamponamento ou agentes dispersantes. Estas formulações podem ser tornadas estéreis pelo uso de um meio injetável estéril, um agente esterilizante, filtração, irradiação ou calor.

30 Alternativamente, as composições farmacêuticas da

invenção são formuladas para administração por inalação. Composições farmacêuticas adequadas para administração por inalação estarão tipicamente na forma de um aerossol ou um pó. Tais composições são geralmente administradas usando-se
5 dispositivos de entrega bem conhecidos, tais como um inalador com dose medida, um inalador de pó seco, um nebulizador ou um dispositivo de entrega similar.

Quando administradas por inalação usando-se um recipiente pressurizado, as composições farmacêuticas da
10 invenção irão compreender tipicamente o ingrediente ativo e um propelente adequado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. Adicionalmente, a composição farmacêuticamente pode estar na forma de uma cápsula ou
15 cartucho (feito, por exemplo, de gelatina) compreendendo um composto da invenção e um pó adequado para uso em um inalador de pó. Bases em pó adequadas incluem, por meio de exemplo, lactose ou amido.

Os compostos da invenção podem também ser
20 administrados de forma transdérmica usando-se sistemas e excipientes de entrega transdérmica conhecidos. Por exemplo, o agente ativo pode ser misturado com melhoradores de permeação, tais como propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, azacicloalcan-2-onas e etc., e
25 incorporado em um adesivo ou sistema de entrega similar. Excipientes adicionais incluindo agentes de gelificação, emulsificantes e tampões, podem ser usados em tais composições transdérmicas se desejado.

Se desejado, os compostos desta invenção podem ser
30 administrados em combinação com um ou mais outros agentes

terapêuticos. Nesta modalidade, um composto desta invenção ou é fisicamente misturado com o outro agente terapêutico para formar uma composição contendo ambos os agentes, ou cada agente está presente em composições separadas e distintas que são administradas ao paciente simultaneamente ou sequencialmente.

Por exemplo, um composto da fórmula I pode ser combinado com o segundo agente terapêutico usando procedimentos convencionais e equipamento para formar uma composição compreendendo um composto de fórmula I e um segundo agente terapêutico. Adicionalmente, os agentes terapêuticos podem ser combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I, um segundo agente terapêutico e um veículo farmacêuticamente aceitável. Nesta modalidade, os componentes da composição são tipicamente misturados ou combinados para criar uma mistura física. A mistura física é então administrada em uma quantidade terapêuticamente efetiva usando-se qualquer uma das rotas descritas aqui. Alternativamente, os agentes terapêuticos podem permanecer separados e distintos antes da administração ao paciente. Nesta modalidade, os agentes não são fisicamente misturados juntos antes da administração mas não administrados simultaneamente ou em momentos separados como composições separadas. Tais composições podem ser embaladas separadamente ou podem ser embaladas juntas como um kit. Os dois agentes terapêuticos no kit podem ser administrados pela mesma rota de administração ou por diferentes rotas de administração.

Qualquer agente terapêutico compatível com os

compostos da presente invenção podem ser usados como o segundo agente terapêutico. Particularmente, agentes procinéticos que atuam através de mecanismos que não o antagonismo do receptor opióide mu podem ser usados em
 5 combinação com os presentes compostos. Por exemplo, os agonistas dos receptores 5-HT₄, tais como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo [3,2,1]oct-3-il} amida do ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico,
 10 {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxí-3-(metanossulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il} amida do ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico ou éster metílico do ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzimidazol-4-carbonil)amino]metil}-piperidin-1-ilmetil) piperidina-1-
 15 carboxílico podem ser usados como o segundo agente terapêutico.

Agentes procinéticos úteis adicionais incluem, mas não estão limitados aos agonistas do receptor 5-HT₃ (por exemplo, pumosetrag), antagonistas do receptor 5HT_{1A} (por
 20 exemplo, AGI001), ligantes alfa-2-delta (por exemplo, PD-217014), agentes de abertura do canal de cloreto (por exemplo, lubiproston), antagonistas da dopamina (por exemplo, itoprida, metaclopramida, domperidona), agonistas GABA-B (por exemplo, baclofen, AGI 006), agonistas opióide
 25 do tipo kappa (por exemplo, asimadolina), antagonistas muscarínicos M₁ e M₂ (por exemplo, acotiamida), agonistas da motilina (por exemplo, mitemcinal), ativadores da guanilato ciclase (por exemplo, MD-1100) e agonistas da grelina (por exemplo, Tzp 101, RC 1139).

30 Além disso, os copolímeros da invenção podem ser

combinados com agentes terapêuticos opióides. Tais agentes opióides incluem, mas não estão limitados à morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanil, fentanil, remifentanil, bupremorfina, metadona e heroína.

Numerosos exemplos adicionais de tais agentes terapêuticos são conhecidos na técnica e quaisquer tais agentes terapêuticos podem ser empregados em combinação com os compostos desta invenção. Agente(s) secundário(s), quando incluído(s), está/estão presente(s) em uma quantidade terapêuticamente efetiva, isto é, em qualquer quantidade que produza um efeito terapêuticamente benéfico quando co-administrados com um composto da invenção. As doses adequadas para os outros agentes terapêuticos administrados em combinação com um composto da invenção estão tipicamente na faixa de cerca de 0,05 µg/dia a cerca de 100 mg/dia.

Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da invenção opcionalmente incluem um segundo agente terapêutico conforme descrito acima.

As seguintes formulações ilustram composições farmacêuticas representativas da presente invenção:

Exemplo de Formulação A: Cápsulas de Gelatina Duras para Administração Oral

Um composto da invenção (50 g), lactose seca por pulverização (200 g) e estearato de magnésio (10 g) são completamente misturados. A composição resultante é carregada em uma cápsula de gelatina dura (260 mg da composição por cápsula).

Exemplo de Formulação B: Cápsulas de Gelatina Duras

para Administração Oral

Um composto da invenção (20 mg), amido (89 mg), celulose microcristalina (89 mg) e estearato de magnésio (2 mg) são completamente combinados e então passados através de uma peneira U. S. de malha n° 45. A composição resultante é carregada em uma cápsula de gelatina dura (200 mg da composição por cápsula).

Exemplo de Formulação C: Cápsulas de Gelatina para Administração Oral

Um composto da invenção (10 mg), monooleato de polioxietileno sorbitano (50 mg) e pó de amido (250 mg) são completamente combinados e então carregados em uma cápsula de gelatina (310 mg da composição por cápsula).

Exemplo de Formulação D: Comprimidos para Administração Oral

Um composto da invenção (5 mg), amido (50 mg), e celulose microcristalina (35 mg) são passados através de uma peneira U. S. de malha de n° 45 e misturados completamente. A solução de polivinilpirrolidona (10% em peso e, água, 4 mg) é misturada com os pós resultantes, e esta mistura é então passada através de uma peneira U.S. de malha n° 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e passados através de uma peneira U. S. de malha n° 18. O amido de carboximetil sódio (4,5 mg), estearato de magnésio (0,5 mg) e talco (1 mg), que foram previamente passados através de uma peneira U. S. de malha n° 60, são então adicionados aos grânulos. Após misturação, a mistura é comprimida em uma máquina de fabricação de comprimidos para fornecer um comprimido pesando 100 mg.

Exemplo de Formulação E: Comprimidos para

Administração Oral

Um composto da invenção (25 mg), celulose microcristalina (400 mg), dióxido de silício fumado (10 mg) e ácido esteárico (5 mg) são completamente combinados e
 5 então prensados para formar os comprimidos (440 mg da composição por comprimido).

Exemplo de Formulação F: Comprimidos de Ranhura Única para Administração Oral

Um composto da invenção (15 mg), amido de milho (50
 10 mg), croscarmelose sódica (25 mg), lactose (120 mg) e estearato de magnésio (5 mg) são completamente combinados e então prensados para formar um comprimido de ranhura única (215 mg das composições por comprimido).

**Exemplo de Formulação G: Suspensão para Administração
 15 Oral**

Os seguintes ingredientes são misturados completamente para formar uma suspensão para administração oral contendo 100 mg de ingrediente ativo por 10 mL de suspensão:

Ingredientes	Quantidade
Composto da Invenção	0,1 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de Sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% de solução)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Flavorizantes	0,035 mL
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 mL

Exemplo de Formulação H: Composição de Pó Seco

Um composto micronizado da invenção (1 mg) é combinados com lactose (25 mg) e então é carregado em um cartucho de inalação de gelatina. Os conteúdos do cartucho
5 são administrados usando-se um inalador de pó.

Exemplo de Formulação J: Formulação Injetável

Um composto da invenção (0,1 g) é combinado com uma solução tampão de citrato de sódio 0,1 M (15 mL). O pH da solução resultante é ajustado ao pH 6 usando-se o ácido
10 hidrocloreto 1 N ou hidróxido de sódio 1N. A solução salina estéril em tampão citrato é então adicionado para fornecer um volume total de 20 mL.

Será compreendido que qualquer forma dos compostos da invenção, (isto é, base livre, sal farmacêutico, ou
15 solvato) que seja adequada para o modo particular de administração, pode ser usada nas composições farmacêuticas discutidas acima.

UTILIDADE

Os compostos 8-azabicyclooctano da invenção são
20 antagonistas no receptor opióide μ , e portanto, espera-se que sejam úteis para tratar as condições médicas mediadas pelos receptores opióide μ ou associados com a atividade do receptor opióide μ , isto é, condições médicas que são melhoradas pelo tratamento com um antagonista do receptor
25 opióide μ . Particularmente, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis para tratar os efeitos adversos associados com o uso dos analgésicos de opióide, isto é, sintomas tais como constipação, esvaziamento gástrico diminuído, dor abdominal, inchaço causado por gases,
30 náuseas e refluxo gastroesofageal, chamados coletivamente

de disfunção intestinal induzida por opióide. Espera-se que os antagonistas do receptor opióide μ da invenção sejam úteis para tratar íleo pós-operativo, uma desordem de motilidade reduzida do trato gastrointestinal que ocorre
5 após cirurgia abdominal ou outra cirurgia. Além disso, foi sugerido que os compostos antagonistas do receptor opióide μ podem ser usados para reverter a náusea e o vômito induzidos por opióide. Também, aqueles antagonistas do receptor de opióide μ que exibem alguma penetração central
10 podem ser úteis no tratamento da dependência de, ou vício de, drogas narcóticas, álcool, ou jogo, ou na prevenção, tratamento e/ou melhoramento da obesidade.

Uma vez que os compostos da invenção aumentam a motilidade do trato gastrointestinal (GI) nos modelos
15 animais, espera-se que os compostos sejam úteis para tratar desordens no trato GI causadas por motilidade reduzida em mamíferos, incluindo humanos. Tais desordens de motilidade GI incluem, por meio de ilustração, constipação crônica, síndrome do intestino irritável com constipação
20 predominante (C-IBS), gastroparesis diabética e idiopática, e dispepsia funcional.

Em um aspecto, portanto, a invenção fornece um método para aumentar a motilidade do trato gastrointestinal em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero,
25 uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto da invenção.

Quando usados para tratar desordens de motilidade reduzida do trato GU ou outras condições mediadas pelos
30 receptores opióide μ , os compostos da invenção serão

tipicamente administrados oralmente em uma dose diária única ou em múltiplas doses por dia, embora outras formas de administração possam ser usadas. Por exemplo, particularmente quando usados para tratar íleo pós-operativo, os compostos da invenção podem ser administrados parenteralmente. A quantidade de agente ativo administrada por dose ou a quantidade total administrada por dia será tipicamente determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a escolha da rota de administração, o composto real administrado e sua atividade relativa, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e etc.

As doses adequadas para tratar desordens de motilidade reduzida do trato GI ou outras desordens mediadas pelos receptores opióide mu irão variar de cerca de 0,0007 a cerca de 20 mg/kg/dia do agente ativo, incluindo de cerca de 0,0007 a cerca de 1,4 mg/kg/dia. Para um humano médio de 70 kg, isto daria de cerca de 0,05 a cerca de 100 mg por dia do agente ativo.

Em um aspecto da invenção, os compostos da invenção são usados para tratar disfunção intestinal induzida por opióide. Quando usados para tratar disfunção intestinal induzida por opióide, os compostos da invenção serão tipicamente administrados oralmente em uma dose única diária ou em múltiplas doses por dia. Preferivelmente, a dose para tratar a disfunção intestinal induzida por opióide irá variar de cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/dia.

Em um outro aspecto da invenção, os compostos da invenção são usados para tratar íleo pós-operativo. Quando

usados para tratar íleo pós-operativo, os compostos da invenção serão tipicamente administrados oralmente ou intravenosamente em uma dose única diária ou em múltiplas doses por dia. Preferivelmente, a dose para tratar íleo
5 pós-operativo irá variar de cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/dia.

A invenção também fornece um método de tratamento de um mamífero possuindo uma doença ou condição associada com a atividade do receptor opióide mu, o método compreendendo
10 administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção.

Conforme descrito acima, os compostos da invenção são antagonistas do receptor opióide mu. A invenção também
15 fornece, portanto, um método de agonizar um receptor opióide mu em um mamífero, o método compreendendo a administração de um composto da invenção ao mamífero.

Os antagonistas do receptor opióide mu da invenção são opcionalmente administrados em combinação com um outro
20 agente terapêutico ou agentes, particularmente, em combinação com agentes procinéticos que atuam através de mecanismos que não do opióide mu. Conseqüentemente, em um outro aspecto, os métodos e composições da invenção também compreendem uma quantidade terapeuticamente efetiva de um
25 outro agente procinético.

Além disso, os compostos da invenção são também úteis como ferramentas de pesquisa para investigação ou estudo de sistemas biológicos ou amostras que possuem os receptores opióide mu, ou para descobrir novos compostos possuindo
30 atividade do receptor opióide mu. Qualquer sistema

biológico ou amostra adequados que possuem receptores opióide mu podem ser empregados em tais estudos, os quais podem ser conduzidos ou *in vitro* ou *in vivo*. Sistemas biológicos ou amostras representativos adequados para tais estudos incluem, mas não estão limitados a, células, extratos celulares, membranas de plasma, amostras de tecido, mamíferos (tais como camundongos, ratos, porquinho da índia, coelhos, cachorros, porcos, etc.) e etc. Os efeitos de contatar um sistema biológico ou amostra compreendendo um receptor opióide mu com um composto da invenção são determinados usando-se procedimentos e equipamentos convencionais, tais como o ensaio de ligação da radioligante e o ensaio funcional aqui descritos ou outros ensaios funcionais conhecidos na técnica. Tais ensaios funcionais incluem, mas não estão limitados a mudanças mediadas por ligante em monofosfato de adenosina cíclica intracelular (cAMP), mudanças mediadas por ligante na atividade da enzima adenilil ciclase, mudanças mediadas por ligante na incorporação de análogos da guanosina trifosfato (GTP), tal como [³⁵S]GTPyS (guanosina 5'-O-(γ-tio)trifosfato) ou GTP-Eu, em membranas isoladas através da troca catalisada por receptor dos análogos de GTP para análogos de GDP, e mudanças mediadas por ligante nos íons cálcio intracelulares livres. Uma concentração adequada de um composto da invenção para tais estudos tipicamente varia de cerca de 1 nanomolar a cerca de 500 nanomolares.

Quando se usa os compostos da invenção como ferramentas de pesquisa para descoberta de novos compostos que possuem atividade do receptor opióide mu, ligação ou dados funcionais para um composto de teste ou um grupo de

compostos de teste são comparados à ligação ou dados funcionais do receptor opióide μ para um composto da invenção identificar os compostos de teste que possuem ligação ou atividade funcional superiores, se houver. Este aspecto da invenção inclui, como modalidades separadas, tanto a geração dos dados de comparação (usando-se os ensaios apropriados) quanto a análise dos dados de teste para identificar os compostos de teste de interesse.

Entre outras propriedades, descobriu-se que os compostos da invenção exibem ligação potente aos receptores opióide μ e pouco ou nenhum agonismo nos ensaios funcionais do receptor μ . Portanto, os compostos da invenção são potentes antagonistas do receptor opióide μ . Também, os compostos da invenção demonstraram atividade predominantemente periférica quando comparada à atividade do sistema nervoso central em modelos animais. Portanto, pode-se esperar que estes compostos revertam as reduções induzidas produção opióide na motilidade do trato GI sem interferir nos efeitos centrais benéficos de analgesia. Estas propriedades, assim como a utilidade dos compostos da invenção, podem ser demonstradas usando-se vários ensaios *in vitro* e *in vivo* bem conhecidos daqueles habilitados na técnica. Ensaios representativos estão descritos em detalhes adicionais nos Exemplos a seguir.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos sintéticos e biológicos são oferecidos para ilustrar a invenção, e não devem ser interpretados de qualquer forma como limitando o escopo da invenção.

Nos exemplos abaixo, as seguintes abreviações possuem

os seguintes significados, a menos que de outra forma indicado. As abreviações não definidas abaixo possuem seus significados aceitos.

Boc = *terc*-butoxicarbonil

5 (Boc)₂O = dicarbonato de di-*terc*-butila

DABCO = 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano
trietilenodiamina

DCM = diclorometano

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

10 DMA = dimetilacetamina

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetil sulfóxido

EtOAc = acetato de etila

15 EtOH - etanol

HATU = hexafluorfosfato de *N,N,N',N'*-tetrametol-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio

MeCN = acetonitrila

MeOH = metanol

20 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano

MTBE = éter *terc*-butil metílico

PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfônio

TFA = ácido trifluoroacético

25 THF = tetrahidrofurano

Reagentes (incluindo aminas secundárias) e solventes foram adquiridos de fornecedores comerciais (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) e foram usados sem purificação adicional. As reações foram executadas sob atmosfera de
30 nitrogênio, a menos que de outra forma observado. O

progresso das misturas reacionais foi monitorado por cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alta performance analítica (HPLC analítica), e espectrometria de massa, os detalhes são fornecidos abaixo e separadamente nos exemplos específicos das reações. As misturas de reação foram trabalhadas conforme descrito especificamente em cada reação; comumente elas foram purificadas por extração e outros métodos de purificação tal como cristalização dependente de temperatura e de solvente, e precipitação. Além disso, as misturas reacionais foram rotineiramente purificadas por HPLC preparativa: um protocolo geral está descrito abaixo. A caracterização dos produtos de reação foi rotineiramente executada por espectrometria de massa e ^1H -NMR. Para mediação de NMR, amostras foram dissolvidas em solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$) e os espectros de ^1H -NMR foram obtidos com um instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) sob condições de observação padrões. A identificação espectrométrica de massa dos compostos foi executada por um método de ionização "electrospray" (ESMS) com um instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo model API 150 EX ou um instrumento de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1100 LC/MSD.

Preparação 1: Síntese de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol

a. Preparação de 8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona

Uma mistura de 2,5-dimetoxi tetrahydrofurano (20,5 g, 155,1 mmol), água (42,5 mL) e HCl concentrado (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 30 minutos. A

esta mistura em agitação foram sequencialmente adicionados água (62,5 mL), uma solução pré-misturada de benzilamina (17,9 mL, 162,9 mmol), água (87,5 mL) e HCl concentrado (23 mL), uma solução pré-misturada de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (265 g) e água (100 mL), e uma solução de Na₂HPO₄ (16,5 g) em água (50 mL). A mistura resultante foi ajusta a um pH variando de 4 a 5 com NaOH 40% aquoso e agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi acidificada ao pH 3 com HCl concentrado e aquecida a 85°C por 3 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura foi basificada com NaOH 20% aquoso, saturada com cloreto de sódio sólido e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo escuro que foi purificado por cromatografia em coluna *flash*. O produto foi eluído com 20% de acetato de etila/hexanos. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado (16,17 g).

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

Uma solução de 8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (7,28 g, 33,8 mmol) em THF seco (113 mL) foi resfriado a -78°C sob nitrogênio. A esta solução fria foi adicionada uma solução 1,0 M de brometo de magnésio 3-metoxifenil em THF (44 mL), através um funil de gotejamento. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por cerca de 20 minutos. A reação foi resfriada a 0°C e brometo de 3-metoxifenil magnésio adicional (30 mL, 30,0 mmol) em THF foi adicionado. A reação foi aquecida até

temperatura ambiente novamente, após a adição e agitada por 30 minutos. A reação foi resfriada com cloreto de amônio saturado e o produto extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com 5% (200 mL), 10% (200 mL), 15% (200 mL), 20% (200 mL), 30% (200 mL) e 100% acetato de etila/hexanos. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado claro (4,0 g). O material inicial (3,87 g) foi recuperado. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}NO_2 = 324,20$; encontrado = 324,5.

c. Preparação de 3-(8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-fenol

A uma solução de 8-benzil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (4,65 g, 14,4 mmol) em diclorometano (70 mL) a 0°C foi adicionado tribrometo de boro 1,0M em diclorometano (28 mL). A mistura resultante foi agitada a 0°C por uma hora e então foi deixada a aquecer até temperatura ambiente e agitada nesta temperatura durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e co-evaporada com metanol três vezes. O resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético 50% em água (20 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto do título (4,6 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{21}NO = 292,17$; encontrado = 292,3.

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

A uma solução do sal de TFA de 3-(8-benzil-8-aza-

biciclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-fenol (2,0 g) em etanol (200 mL) a temperatura ambiente foi adicionado hidróxido de paládio em carbono (50% em peso de água, 20% p/p em carbono, 800 mg). A suspensão resultante foi degaseificada e tratada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de Celite e rinsada com etanol. O filtrado foi concentrado para fornecer o sal de TFA do composto do título (1,2 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO = 204,14$; encontrado = 204,3.

Preparação 2: Síntese de 3-endo-[8-(2-benzilamino-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol

a. Preparação do 3-endo-[8-(2,2-dimetoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol

A uma suspensão agitada de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (2,0 g, 6,3 mmol) em CH_2Cl_2 (25 mL) à temperatura ambiente foram adicionados sequencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (814 mg, 6,3 mmol), 2,2-dimetoxiacetaldeído (1,31 g, 12,6 mmol) e triacetoxiborohidrito de sódio (1.73 g, 8.19 mmol). A mistura resultante foi sonicada para ajudar na dissolução e agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi diluída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado seguida por salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado, que foi usado diretamente na etapa a seguir sem purificação, (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}NO_3 = 292,19$; encontrado = 292,3.

b. Preparação de 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]acetaldeído

O produto oleoso da etapa anterior foi tratado com HCL 6N aq (30 mL) à temperatura ambiente por dois dias. Os solventes foram removidos a vácuo. O resíduo foi então dissolvido em água e liofilizados para dar o intermediário do título como seu sal de HCL (1,3 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{19}NO_2 = 246,15$; encontrado = 246,1.

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

A uma solução agitada do sal de HCl de 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]acetaldeído (384 mg, 1,36 mmol) em diclorometano (4,5 mL) à temperatura ambiente foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (374 mg, 1,76 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (176 mg, 1,36 mmol) e benzilamina (175 mg, 1,63 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, e a reação foi resfriada com bicarbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um resíduo oleoso. O resíduo foi redissolvido em ácido acético 50% em água, filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para dar o composto do título como seu sal bis TFA (191 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{22}H_{28}N_2O = 337,23$; encontrado = 337,3.

25 **Preparação 3:**

Seguindo-se o método da Preparação 2, etapa c, substituindo-se o reagente amina apropriado por benzilamina, os sais bis TFA dos seguintes compostos foram preparados:

30 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil] -8-azabicyclo

[3,2,1]oct-3-il}fenol; (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{34}N_2O$: 343,28; encontrado: 343,5.

3-endo-{8-[2-(3-fluorobenzilamino)etil]-8-azabicyclo
[3,2,1]oct-3-il}fenol; (m/z): $[M+H]^+$ calculado para
5 $C_{22}H_{27}FN_2O$: 355,22; encontrado: 355,5.

3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobenzilamino)etil]-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol; (m/z): $[M+H]^+$ calculado
para $C_{22}H_{26}F_2N_2O$: 373,21; encontrado: 373,3.

3-endo-{8-[2-(4-fluorobenzilamino)etil]-8-azabicyclo
10 [3,2,1]oct-3-il}fenol; (m/z): $[M+H]^+$ calculado para
 $C_{22}H_{27}FN_2O$: 355,22; encontrado: 355,3.

3-endo-{8-[2-(4-clorobenzilamino)etil]-8-azabicyclo
[3,2,1]oct-3-il}fenol; (m/z): $[M+H]^+$ calculado para
 $C_{22}H_{27}ClN_2O$: 371,19; encontrado: 371,4.

15 **Preparação 4: Síntese de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol**

a. Preparação do éster 8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-ílico do ácido trifluorometanossulfônico

A uma solução de 8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-
20 ona (12,8 g, 59,5 mmol) em tetrahydrofurano anidro (200 mL)
a -78°C foi adicionada uma solução 1,0 M de
hexametildisilazano de sódio (77 mL, 77,4 mmol) em THF gota
a gota. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 30
minutos antes de uma solução de THF (100 mL) de N-
25 feniltrifluorometanossulfonimida (PhNHTf_2) (25 g, 69,9
mmol) ser adicionada. Após cerca de 40 minutos, a
cromatografia em camada fina indicou que a reação não
estava completa.

PhNHTf_2 (2,0 g) adicional em THF foi adicionado. Após
30 30 minutos, a reação foi resfriada com cloreto de amônio

saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado duas vezes, seguido por salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi também purificado por
 5 cromatografia *flash* e eluído com 0% (500 mL) a 5% (500 mL) a 10% (500 mL) a 15% (500 mL) a 20% (100 mL) de acetato de etila/hexanos. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer um óleo amarelado (25,6 g, contaminado com *N*-feniltrifluorometanossulfonimida
 10 (PhNHTf). (*m/z*): $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{16}F_3NO_3S = 348,09$; encontrado = 348,0.

b. Preparação de 8-benzil-3-(3-benziloxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno

A uma solução do produto da etapa prévia (24,6 g, contaminada com PhNHTf) em THF (120 mL) e DMA (120 mL) à
 15 temperatura ambiente foram adicionados ácido 3-benziloxifenilborônico (16,46 g), carbonato de potássio (19,9 g) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (5,0 g). A mistura resultante foi degaseificada, lavada com nitrogênio
 20 e então agitada sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de uma compressa de Celite e o filtrado foi concentrado para dar um óleo espesso escuro que foi purificado por cromatografia
 25 *flash* (e eluído com 40% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o intermediário do título (6,9 g). (*m/z*): $[M + H]^+$ calculado para $C_{27}H_{27}NO = 382,22$; encontrado = 382,5.

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

Ao hidróxido de paládio (3,5 g, 20% p/p em carbono)
 30 foi adicionado o produto da etapa anterior (6,9 g) em

etanol (50 mL). A mistura semifluida foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogênio por 12 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um tampão de Celite e o filtrado foi concentrado para fornecer o intermediário do título (5,6 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO = 204,14$; encontrado = 204,3.

d. Preparação de éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

O produto da etapa prévia (5,6 g) foi dissolvido em tetrahydrofurano (75 mL) seguido pela adição de *N,N*-diisopropiletilamina (3,6 mL). À solução em agitação, dicarbonato de di-terc-butila (5,4 g) dissolvido em THF (20 mL) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi resfriada com metanol, concentrada a vácuo, diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com HCl 1,0 N (100 mL), seguido por cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL). A camada orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi seco a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (e eluído com 20% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o intermediário do título bruto (3,4 g). O sólido resultante foi dissolvido com acetato de etila (10 mL) e aquecido a 50°C, seguido pela adição de heptano (50 mL). A solução foi deixada a resfriar à temperatura ambiente por 2 horas. Os cristais resultantes foram filtrados para dar o intermediário do título (2,2 g).

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

O éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (2,5

g) foi tratado com diclorometano (10 mL) e TFA (10 mL) à temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura reacional foi concentrada, co-evaporada com acetato de etila quatro vezes para dar um sólido branco, e seco sob vácuo para dar o composto do título como seu sal de TFA (3,5 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO = 204,14$; encontrado = 204,3.

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

10 a. Preparação de 8-benzil-3-exo-(3-bromofenil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

A uma solução de 1,3-dibromobenzeno (7,4 g, 31,3 mmol) em THF anidro (80 mL) a $-78^{\circ}C$ sob nitrogênio foi adicionada uma solução de *n*-butil-lítio 1,6 M em hexanos (20 mL, 31,4 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada a $-78^{\circ}C$ por 30 minutos antes de uma solução de 8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (4,5 g, 20,9 mmol) em THF anidro (20 mL) ser adicionada gota a gota. A mistura reacional foi deixada a aquecer lentamente a $-40^{\circ}C$ durante uma hora e então até temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi resfriada com NH_4Cl aquoso saturado e o extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada e também purificada por cromatografia *flash*. O produto foi eluído com 20% (300 mL) a 30% (600 mL) de acetato de etila em hexanos. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado (6,1 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{22}BrNO = 372,10$; encontrado = 372,3, 374,2 (isótopo).

30 b. Preparação de 3-exo-(8-benzil-3-hidroxi-8-

azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzonitrila

A uma solução do produto da etapa prévia (6,1 g, 16,4 mmol) em DMF anidro (82 mL) foi adicionado cianeto de zinco (2,89 g, 24,6 mmol). A suspensão foi degaseificada e lavada com nitrogênio antes do tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (2,84 g, 2,5 mmol) ser adicionado. A mistura reacional resultante foi então aquecida a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada através de Celite e rinsada com acetato de etila. A camada orgânica foi então lavada com água três vezes. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a cerca de 25 mL e então extraídas quatro vezes com HCl 1N aq. As camadas aquosas combinadas foram extraídas novamente com éter dietílico duas vezes e então basificadas ao pH 10 com NaOH (pelotas). A solução básica foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado (4,0 g). (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂N₂O = 319,18; encontrado = 319,3.

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

A uma solução de 3-exo-(8-benzil-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzonitrila (3,74 g, 11,76 mmol) em DMSO (80 mL) à temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (243 mg) seguido por peróxido de hidrogênio 30% aquoso (6 mL) gota a gota. O progresso da

reação foi monitorado por espectrometria de massa. Após cerca de 2,5 horas, a reação estava completa. A reação foi resfriada com água (140 mL). A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura meio saturada (5 x 40 mL) ou até que a tira de teste de amido e iodo indicasse nenhum peróxido restante. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário do título como um sólido branco (3,15 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_2 = 337,19$; encontrado = 337,3.

d. Preparação de 3-(8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)benzamida

O produto da etapa prévia (3,15 g) foi tratado com TFA (30 mL) a 75°C por quatro horas. Após a concentração, o resíduo foi dissolvido em ácido acético 50% em água (15 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal de TFA do intermediário do título como um sólido branco. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_2O = 319,18$; encontrado = 319,3.

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

O sal de TFA de 3-endo-(8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)benzamida (3,0 g) foi dissolvido em etanol (50 mL) à temperatura ambiente e tratado com hidróxido de paládio em carbono (50% em peso em água, 20% Pd em uma base seca, 300 mg). A suspensão resultante foi degaseificada e lavada com nitrogênio três vezes e então exposta a uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de Celite

e rinsada com etanol. O filtrado foi concentrado para fornecer um óleo amarelado claro que tornou-se uma espuma sob secagem a vácuo para dar o composto do título como seu sal de TFA (2,2 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{18}N_2O$ = 231,15; encontrado = 231,3.

Preparação 6: Síntese de 3-endo-[8-(2-benzilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

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

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida, preparada de acordo com o método da Preparação 5 (1,03 g, 2,98 mmol) em diclorometano (15,0 mL) à temperatura ambiente foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (385 mg, 2,98 mmol) seguida por 2,2-dimetoxi-acetaldeído (621 mg, 5,96 mmol) e triacetoxiborohidrito de sódio (821 mg, 3,87 mmol). A mistura resultante foi sonicada para ajudar na dissolução. Após cerca de 30 minutos, a reação foi concentrada. O resíduo resultante foi co-evaporado com metanol duas vezes e então dissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o intermediário do título como seu sal de TFA (577 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ = 319,20; encontrado = 319,3.

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

O produto da etapa prévia (577 mg) foi tratado com HCl 6N (20 mL) à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi diluído com água e liofilizado para dar o intermediário do título

como seu sal de HCL (554 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2 = 273,16$; encontrado = 273,1.

c. Síntese de 3-endo-[8-(2-benzilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida

5 A uma mistura semifluida do sal de HCl de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzamida (220 mg, 0,71 mmol) em uma mistura de diclorometano (3 mL) e DMF (1 mL) à temperatura ambiente foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (196 mg, 0,92 mmol) seguido
10 por benzilamina (91 mg, 0,85 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (92 mg, 0,71 mmol). Trinta minutos mais tarde, a espectrometria de massa (*spray* de elétrons) indicou que a reação estava completa. A mistura reacional foi diluída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada
15 com bicarbonato de sódio saturado e então salmoura, filtrada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para dar o composto do título como seu sal bis TFA (27 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado
20 para $C_{23}H_{29}N_3O = 364,24$; encontrado = 364,3.

Preparação 7: Síntese de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

A uma solução do sal de HCl de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-
25 8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida (554 mg, 1,80 mmol) em diclorometano (9,0 mL) a 0°C foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (496 mg, 2,34 mmol) seguido por ciclohexil metilamina (244 mg, 2,16 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (233 mg, 1,80 mmol). O resfriamento em
30 banho de gelo foi removido após a adição e a reação foi

deixada a aquecer até temperatura ambiente e agitada nesta temperatura por uma hora. A mistura reacional foi então concentrada. O resíduo foi redissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para dar o composto do título como seu sal bis TFA (400 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{35}N_3O = 370,29$; encontrado = 370,5.

Preparação 8: Síntese do éster *terc*-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbâmico

10 a. Preparação de 2-(ciclohexilmetilamino)etanol

Uma mistura de brometo de ciclohexilmetila (23,2 g, 131 mmol) e etanolamina (47,9 g, 786 mmol) em EtOH (131 mL) foi aquecida a 75°C por 2 horas. A análise de NMR de uma alíquota mostrou que a reação estava completa. A reação foi então concentrada para remover etanol e o resíduo resultante foi diluído com DCM. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL) e então seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado claro (10,57 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_9H_{19}NO = 158,16$; encontrado = 158,2. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3,59 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,6-1,77 (m, 6H), 1,36-1,6 (m, 1H), 1,10-1,28 (m, 2H), 0,82-0,95 (m, 2H).

25 b. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-hidroxietil)carbâmico

À solução do produto da etapa prévia (10,57 g, 67,3 mmol) em DCM (200 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de di-*terc*-butilcarbonato (13,2 g, 60,57 mmol) em DCM (100 mL) gota a gota. A mistura resultante foi deixada a aquecer

lentamente até temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada de forma bem sucedida com HCl aq 1N (3 x 100 mL), saturada com bicarbonato de sódio (100 mL) e salmoura (100 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio, a

5 camada orgânica foi filtrada e concentrada para fornecer o composto do título como um óleo amarelado claro (16,5 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 3,71-3,73 (m, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 6H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,14-1,21 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H).

10 c. Síntese do éster terc-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbâmico

Ao produto da etapa prévia (16,5 g, 64,2 mmol) em DCM (256 mL) a 0°C foram adicionados seqüencialmente dimetilsulfóxido (7,52 g, 96,3 mmol), *N,N*-

15 diisopropiletilamina (20,74 g, 160,5 mmol) e complexo piridina-trióxido de enxofre (25,5 g, 160,5 mmol). Trinta minutos mais tarde, a análise de NMR de uma alíquota mostrou que a reação estava completa. A mistura foi então lavada sucessivamente com HCl aq 1 N (3 x 100 mL), saturada

20 com bicarbonato de sódio e salmoura, filtrada através de um absorvente de sílica gel e eluído com DCM. Após concentração, o composto do título foi obtido como um óleo amarelado claro (10,46 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,07-3,15 (m,

25 2H), 1,56-1,72 (m, 6H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,1-1,25 (m, 2H), 0,87-0,98 (m, 2H).

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

30 a. Preparação do éster terc-butílico do ácido {2-[3-

endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-etil}
ciclohexilmetil-carbâmico

A uma solução agitada de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (1,16 g, 5,0 mmol) preparada de acordo com a seqüência de processo da Preparação 13, em DCM (20 mL) a 0°C foi adicionada uma solução do éster terc-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbâmico (1,53 g, 6,0 mmol) em DCM (5 mL) seguido por triacetoxiborohidreto de sódio (1,27 g, 6,0 mmol). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente após a adição e agitada naquela temperatura por 30 minutos até que a reação fosse determinada por espectrometria de massa como estando completa. A mistura foi então diluída com DCM, lavada duas vezes com bicarbonato de sódio saturado seguida por salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado, que foi usado na etapa a seguir sem purificação adicional, (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₄₃N₃O₃ = 470,34; encontrado = 470,6.

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

O resíduo oleoso da etapa prévia foi dissolvido em DCM (12 mL) e tratado com TFA (12 mL) à temperatura ambiente por cerca de 40 minutos. A reação foi considerada completa por espectrometria de massa. A mistura foi então concentrada e co-evaporada três vezes com acetato de etila, diluída com DCM e basificada ao pH 8,0 com bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM mais uma vez. A camada orgânica

combinada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um oleoso amarronzado. Secagem adicional a vácuo forneceu uma espuma amarronzada (1,34 g). (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₃O = 370,29; encontrado = 370,4. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 3,43 (brs, 2H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 2H), 2,91 (d, J = 7,2Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,05-2,51 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 8H) 1,60-1,63 (m, 2H), 1,27-1,42 (m, 3H), 1,09-1,17 (m, 2H).

Preparação 10: Síntese do éster terc-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbenzil)-carbâmico

15 a. Preparação de 2-(4-trifluorometilbenzilamino)etanol

Seguindo-se o método de Preparação 8, etapa a, brometo de 4-trifluorometilbenzila (664 mg, 2,78 mmol) foi aquecido com etanolamina (1,02 g, 16,7 mmol) em etanol (3 mL) a 75°C durante a noite. O produto foi isolado para dar o intermediário do título como um óleo amarelado (585 mg). (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₁₀H₁₂F₃NO = 220,10; encontrado = 220,3. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66-3,70 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H).

25 b. Preparação do éster terc-butílico do ácido (2-hidroxietil)-(4-trifluorometilbenzil)carbâmico

Seguindo-se o método de Preparação 8, etapa b, o produto da etapa prévia (585 mg, 2,65 mmol) foi tratado com dicarbonato de di-terc-butila (525 mg, 2,41 mmol) para dar o intermediário do título como um óleo amarelado claro (796

mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,52 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 1,44 (brs, 9H).

5 c. Síntese do éster terc-butílico do ácido (2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbenzil)-carbâmico

Seguindo-se o método de Preparação 8, etapa c, o produto da etapa prévia (796 mg, 2,49 mmol) foi oxidado com complexo de trióxido de enxofre-piridina (990 mg, 6,22 mmol) para dar o composto do título como um óleo amarelado
10 claro (538 mg).

Preparação 11: Síntese de 3-endo-{8-[2-(4-trifluorometilbenzilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}fenol

15 a. Preparação do éster terc-butílico do ácido {2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-(4-trifluorometilbenzil)carbâmico

Seguindo-se o método de Preparação 9, etapa a, éster terc-butílico do ácido (2-oxo-etil)-(4-trifluorometilbenzil) carbâmico (253 mg, 1,84 mmol) foi tratado com sal
20 de TFA de 3-endo-(8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol, preparado pelo método da Preparação 4 (126 mg, 0,92 mmol) para dar o intermediário do título como um óleo amarelado, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

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

Seguindo-se o método de Preparação 9, etapa b, o produto da etapa prévia foi tratado com TFA (1,5 mL) e diclorometano (1,5 mL) e foi purificado por HPLC
30 preparativa de fase reversa para dar o composto do título

como seu sal bis TFA (142 mg).

(m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}F_3N_2O = 405,22$; encontrado = 405,2. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (brs, 2H), 3,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 4H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H).

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

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

A um frasco de 500 mL montado com uma barra magnética foi adicionado 8-benzil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (21,44 g, 66,2 mmol) seguido por anidrido acético (150 mL). Triflato de itérbio (20,51 g, 33,1 mmol) foi adicionado como um sólido e a reação solidificou. Anidrido acético adicional (100 mL) foi adicionado para suspender o sólido. A reação foi então aquecida a 60°C durante 4 horas. A agitação foi interrompida e a reação foi diluída com acetato de etila e resfriada cuidadosamente com NaOH 1N. A camada orgânica foi lavada com salmoura e então seca sobre sulfato de magnésio. Solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título como um óleo amarelo pegajoso (9,9 g, 48% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}NO = 306,19$; encontrado = 306,3.

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

A um frasco Parr contendo o produto da etapa prévia

(9,9 g, 32,5 mmol) foi adicionado etanol (70 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até que o reagente estivesse completamente dissolvido. À solução foi adicionado hidróxido de paládio (4,45 g, ~50% em peso) como um sólido, em porções, com cuidado. O recipiente de reação foi purgado com nitrogênio seco e colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (379,21 kPa) durante a noite. Quando a reação estava completa por HPLC, a reação foi purgada com nitrogênio e filtrada através de Celite. Solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título como um óleo amarelo (6,9 g, 98% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}NO$ = 218,16; encontrado = 218,3.

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

A um frasco de fundo redondo de 1 L montado com um agitador magnético ("peixinho") foi adicionado o produto da etapa prévia (6,9 g, 31,79 mmol) e diclorometano (200 mL). A reação foi resfriada em um banho de gelo seco/acetona a -78°C por 15 minutos. À reação fria foi adicionado tribrometo de boro como uma solução 1M em diclorometano (64 mL, 63,59 mmol) rapidamente. A reação foi deixada a aquecer lentamente até temperatura ambiente durante um período de 20 horas. Metanol foi cuidadosamente adicionado para resfriar a reação. A barra magnética foi removida e o solvente foi removido a vácuo para dar um sólido marrom moído. O sólido foi dissolvido em metanol. O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido marrom moído. O sólido foi dissolvido novamente em metanol. O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido marrom moído que foi

então seco a vácuo. O sólido seco foi então dissolvido em diclorometano e a solução foi lavada com NaOH 1N e saturada com solução de cloreto de sódio. A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente
5 foi removido a vácuo para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelo. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO = 204,14$; encontrado = 204,3.

d. Preparação de éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

10 A um frasco de reação de 500 mL contendo 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (2,5 g, 12,3 mmol) foi adicionado diclorometano (100 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio seca e então tetrahydrofurano (70 mL). À mistura semifluida foi então adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (3
15 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (3 mL, 12,3 mmol) em uma porção como um líquido fundido. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por um período de 16 horas. Quando a reação estava completa por HPLC, a mistura reacional foi transferida a um frasco maior e a maior parte
20 do solvente foi removida. O resíduo restante foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido a vácuo para
25 produzir o intermediário do título bruto. O material bruto foi analisado por cromatografia em gel de sílica usando-se de 20 a 25% de acetato de etila em hexanos como a fase móvel. As frações foram combinadas e o solvente foi removido a vácuo para fornecer 2,4 gramas de produto purificado. O
30 material purificado foi dissolvido em diclorometano (~10

mL) e hexanos (150 mL) foram adicionados. Diclorometano foi removido por evaporação rotativa. A solução foi transferida a um frasco Erlenmeyer e alguns cristais de semente de uma preparação prévia pelo mesmo método foram adicionados. A
5 solução foi deixada a cristalizar durante a noite. Os cristais foram isolados através de filtração e lavados com hexanos. Secagem a vácuo forneceu o intermediário do título como agulhas brancas (1,01 g, 27% de rendimento). A solução-mãe começou a desenvolver cristais, que foram
10 coletados e lavados com hexanos, e secos a vácuo para fornecer o intermediário do título como agulhas brancas (850 mg, 23% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{18}H_{25}NO_3 = 304,19$; encontrado = 304,3, 248,3 (origem - *terc*-butil).

15 e. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-trifluorometanossulfoniloxi-fenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A um frasco de reação 50 mL montado com uma barra magnética e purgado com nitrogênio seco foi adicionado
20 éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (587 mg, 1,94 mmol) e dimetilformamida (10 mL). A reação foi agitada até uma solução formada, então carbonato de potássio (0,40 g, 2,90 mmol) e *N*-feniltrifluorometanossulfonamida (1,03 g, 2,90
25 mmol) foram adicionados juntos como sólidos em uma porção. A reação foi aquecida a 50°C durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etila:hexano 1:1 e água a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio anidro. Solvente foi removido a vácuo para dar o
30 intermediário do título como um óleo incolor (856 mg, >

100% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}F_3NO_5S = 436,14$; encontrado = 436,2, 380,3 (origem - *terc*-butil).

f. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-
 5 (3-cianofenil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A um frasco de fundo redondo de 1 L montado com uma barra magnética e purgado com nitrogênio seco foi adicionado éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-trifluorometanossulfoniloxi-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]
 10 octano-8-carboxílico (38,4 g, 88,3 mmol) e dimetilformamida (320 mL). A solução foi agitada por 5 minutos para dissolver todo o material inicial, então foi degaseificada a vácuo. Uma atmosfera de nitrogênio seca foi novamente introduzida. À solução degaseificada foi adicionado cianeto
 15 de zinco (15,5 g, 132 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (5,1 g, 4,41 mmol) junto como sólidos em uma porção. A reação foi novamente degaseificada a vácuo para remover o oxigênio incidental e uma atmosfera de nitrogênio seca foi introduzida. A reação
 20 foi aquecida a 80°C durante 4 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com acetato de isopropila (500 mL). A solução turva resultante foi filtrada através de Celite (10 gramas). A solução orgânica resultante foi transferida a um funil de separação e lavada
 25 com bicarbonato de sódio aquoso saturado (400 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (400 mL). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro (30 g). O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do
 30 título bruto como cristais marrons cerosos (29,9 g, > 100%

de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_2 = 313,19$; encontrado = 313,3, 257,3 (origem - *terc*-butil).

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

5 Éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (4,8 g, 15,36 mmol) foi pesado em um frasco de fundo redondo de 500 mL e diluído com DMSO (105 mL). Carbonato de potássio (3,18 g, 23,04 mmol) foi adicionado como um sólido seguido por
10 peróxido de hidrogênio 30% em água (8 mL) cuidadosamente dentro de uma capela. A reação foi agitada aberta ao ar durante a noite à temperatura ambiente. Quando a reação estava completa por HPLC, água (160 mL) foi adicionada e a reação foi extraída em acetato de etila (3 x 150 mL). As
15 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sulfito de sódio (todas as camadas aquosas foram resfriadas por peróxido com sulfito de sódio) e salmoura e foram secas sobre sulfato de sódio. Solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário protegido éster *terc*-butílico do ácido
20 3-(3-carbamoilfenil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico como um óleo incolor (4,8 g, 95% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_3 = 331,20$; encontrado = 331,4, 275,0 (origem - *terc*-butil).

O intermediário protegido é tratado com diclorometano
25 e ácido trifluoroacético de acordo com o método da Preparação 4, etapa e, para fornecer o sal de TFA do composto do título.

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

30 a. Preparação de 8-benzil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-

azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol

A um frasco de 3 gargalos de 3L montado com um agitador superior e lavado com nitrogênio seco foi adicionado pó de cloreto de cério III (88,2 g, 0,35 mmol).
 5 O sólido foi diluído com tetrahidrofurando anidro (500 mL) e resfriado a 0°C. À suspensão foi adicionado brometo de 3-metoxifenil magnésio 1 M em THF (360 mL, 0,36 mol) gota a gota enquanto a temperatura era mantida abaixo de 10°C. A solução resultante foi agitada a 0°C por 1,5 hora. Uma
 10 solução de 8-benzil-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-ona (54,5 g, 0,25 mol) em tetrahidrofurano (50 mL) foi então adicionado gota a gota, enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de 5°C. A solução resultante foi agitada a 0°C por 2 horas. A reação foi resfriada com 10% de ácido
 15 acético aquoso (400 mL) e agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A solução de cloreto de sódio saturada (400 mL) foi então adicionada e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente para 20 horas para permitir a completa cristalização do produto como o
 20 sal acetato. Os cristais foram filtrados e lavados com água fria (200 mL) seguido por acetato de isopropila (200 mL) e secos a vácuo para fornecer o intermediário do título como um pó cristalino branco (91,1 g, 93% de rendimento). (*m/z*):
 [M + H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅NO₂ = 324,20; encontrado =
 25 324,5.

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

A um frasco de 1 L montado com uma barra magnética foi adicionado 8-benzil-3-exo-(3-metoxi-fenil)-8-azabicyclo
 30 [3,2,1]octan-3-ol como o sal acetato (80,4 g, 0,209 mol)

seguido por ácido hidrocloreto aquoso 6N (300 mL). A reação foi aquecida a 70°C por 2 horas. A agitação foi interrompida e a reação foi diluída com diclorometano (200 mL). A mistura foi transferida a um funil de separação e as
5 camadas foram misturadas e então deixadas a assentar. A camada orgânica foi removida e reservada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado (400 mL) e secas sobre sulfato de
10 sódio anidro (30 g). Solvente foi removido a vácuo para dar o sal hidrocloreto do intermediário do título como um óleo amarelo pegajoso (65,4 g, 91% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}NO$ = 306,19; encontrado = 306,3.

15 c. Preparação de 3-endo-(3metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

A um frasco de fundo redondo de 1L contendo o produto da etapa anterior (65,4 g, 0,191 mol) foi adicionado etanol (300 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até
20 que o intermediário estivesse completamente dissolvido. À solução foi adicionado hidróxido de paládio (6,7 g, ~10% em peso) como um sólido, em porções, com cuidado. O recipiente da reação foi purgado com nitrogênio seco e hidrogênio foi introduzido cuidadosamente através de balão e agulha. O
25 hidrogênio foi borbulhado através da solução por 10 minutos, e a solução foi deixada a agitar durante a noite sob atmosfera de hidrogênio. Quando a reação estava completa por HPLC, o hidrogênio foi removido da mistura reacional e o recipiente foi purgado com nitrogênio seco
30 por 10 minutos. A mistura reacional foi então filtrada

através de Celite, e o bolo de Celite foi lavado com etanol (100 mL). A solução de etanol combinada foi evaporada a vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (400 mL). A camada orgânica foi lavada com 5 hidróxido de sódio 3N (300 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio aquoso (300 mL) e secas sobre carbonato de potássio (30 g). O agente de secagem foi removido através 10 de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título como um óleo amarelo (27,6 g, 66% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}NO = 218,16$; encontrado = 218,3.

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

A um frasco de fundo redondo de 1 L montado com um agitador magnético ("peixinho") e um funil de adição, foi adicionado o produto da etapa prévia (27,6 g, 0,127 mol) e diclorometano (300 mL). A reação foi resfriada em um banho 20 de gelo seco/acetona a $-78^{\circ}C$. À reação resfriada foi adicionado tribrometo de boro (solução 1M em diclorometano, 152 mL, 0,152 mmol). A reação foi deixada a aquecer lentamente até temperatura ambiente durante um período de 20 horas. A reação foi colocada em banho de gelo e metanol 25 (100 mL) foi cuidadosamente adicionado para resfriar a reação. O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido bege moído. O sólido foi redissolvido em metanol (100 mL). O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido bege moído. O sólido foi redissolvido novamente em metanol (100 30 mL). O solvente foi removido a vácuo para dar um sólido

bege moído que foi então seco a vácuo por 2 horas. O sólido seco foi então suspenso em etanol (110 mL) e a solução foi aquecida em um banho de óleo a 80°C. À solução quente foi adicionado apenas metanol suficiente para dissolver todo o material sólido (72 mL). A solução foi resfriada lentamente até temperatura ambiente, e cristais brancos do sal hidrobrometo do intermediário do título foram formados. A solução foi então também resfriada a -20°C no freezer por uma hora. A cristalização foi aquecida até temperatura ambiente e os cristais foram coletados através de filtração. Os cristais brancos foram lavados com etanol frio (35 mL) e secos à vácuo para dar o sal hidrobrometo do intermediário do título como um pó branco (19,5 g, 54% de rendimento). A solução mãe foi evaporada para dar um sólido bege moído. O sólido foi redissolvido em etanol (30 mL) e aquecido a 80°C. Uma solução marrom transparente foi formada. A solução foi resfriada até temperatura ambiente e então a -20°C por uma hora. Os cristais foram então coletados por filtração, lavados com etanol frio (10 mL) e secos a vácuo para dar uma segunda "safra" de cristais (5,5 g, 15% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}NO = 204,14$; encontrado = 204,4.

e. Preparação de éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A um frasco de reação de 500 mL contendo o sal hidrobrometo de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (24,8 g, 0,087 mol) foi adicionado diclorometano (200 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio seca. A mistura semifluida foi resfriada a 0°C. À mistura semifluida foi então adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (22,75 mL, 0,13mol) e

dicarbonato de di-*tert*-butílico (19,03 g, 0,087 mol) em uma porção como um sólido. A reação foi deixada a aquecer até temperatura ambiente por um período de 16 horas. Quando a reação estava completa por HPLC, a mistura reacional (agora
5 uma solução marrom clara transparente) foi transferida a um funil de separação e diluída com acetato de isopropila (200 mL). A mistura orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (300 mL). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com acetato de isopropila (200
10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso (300 mL), as camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro (20 g). Solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título como um sólido branco (27,1
15 g, > 100% de rendimento). (*m/z*): [M + H⁺] calculado para C₁₈H₂₅NO₃ = 304,19; encontrado = 304,3, 248,3 (origem - *terc*-butil).

f. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-trifluorometanossulfoniloxi-fenil)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A um frasco de reação de 500 L montado com um agitador magnético ("peixinho") e purgado com nitrogênio seco, foi adicionado o produto da etapa prévia (27,1 g, 0,089 mol) e diclorometano (250 mL). A solução foi resfriada a 0°C em um
25 banho de gelo. À solução fria foi adicionado trietilamina (12,4 mL, 0,097 mol) e cloreto de trifluorometano sulfonila (9,43 mL, 0,097 mol) gota a gota enquanto se mantém a temperatura interna abaixo de 10°C. A esta reação, foi adicionado 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,544 g, 4,46 mmol)
30 em uma porção. A reação foi aquecida à temperatura ambiente

e agitada durante 30 minutos. A solução final foi transferida a um funil de separação. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (200 mL). A camada
5 orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro (20 g). O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título como um óleo transparente (38,4 g, 98% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para
10 $C_{19}H_{24}F_3NO_5S = 436,14$; encontrado = 436,2, 380,3 (origem - *terc*-butil).

g. Preparação de éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A um frasco de fundo redondo de 1 L montado com um
15 agitador magnético ("peixinho") e purgado com nitrogênio seco, foi adicionado o produto da etapa prévia (38,4 g, 88,3 mmol) e dimetilformamida (320 mL). A solução foi agitada por 5 minutos para dissolver todo o material inicial, então foi degaseificada a vácuo. Uma atmosfera de
20 nitrogênio seca foi novamente introduzida. À solução degaseificada foi adicionado cianeto de zinco (15,5 g, 132 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (5,1 g, 4,41 mmol) junto como sólidos em uma porção. A reação foi novamente degaseificada a vácuo e uma atmosfera de
25 nitrogênio seca foi introduzida. A reação foi aquecida a 80°C durante 4 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com acetato de isopropila (500 mL). A solução turva resultante foi filtrada através de Celite (10 gramas). A solução orgânica resultante foi
30 lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (400 mL) e

cloreto de sódio aquoso saturado (400 mL). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro (30 g). O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título bruto como cristais marrons cerosos (29,9 g, > 100% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_2 = 313,19$; encontrado = 313,3, 257,3 (origem - *terc*-butil).

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

A um frasco de fundo redondo de 15 mL equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, foi adicionado éster *terc*-butílico do ácido 3-endo-(3-cianofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (500 mg, 1,60 mmol) como um sólido seguido por ácido trifluoroacético (4 mL). À solução foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (440 μ L, 5,0 equivalentes). A reação foi aquecida a 65°C por 10 horas. A reação foi vertida em uma solução de cloreto de sódio aquoso saturado (70 mL) e transferida a um funil de separação. A camada aquosa foi lavada com acetato de isopropila (50 mL) para remover o óxido trifenilfosfina residual da etapa prévia. À camada aquosa foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 3N (15 mL) para ajustar o pH a 14. A camada aquosa foi extraída com tetrahidrofurano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro (3 g). O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o composto do título como uma espuma parcialmente cristalina moído (300 mg, 79% de rendimento). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{18}N_2O =$

231,15; encontrado = 231,2.

Preparação 14: Síntese do ácido metoxycarbonilmetanossulfonil-acético

5 a. Preparação do éster terc-butílico do ácido metoxycarbonilmetilsulfanil-acético

A uma solução do éster metílico do ácido mercapto-acético (1,0 g, 9,42 mmol) em dimetilformamida (10 mL) à temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (1,69 g) seguido pelo éster terc-butílico do ácido
10 bromoacético (1,84 g, 9,42 mmol). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e então diluída com hexanos. A camada orgânica foi lavada com água três vezes e salmoura uma vez, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo incolor, que
15 foi usado diretamente na etapa a seguir sem purificação. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

b. Preparação do éster terc-butílico do ácido metoxycarbonilmetanossulfonil-acético

20 A uma solução do produto da etapa prévia (830 mg, 3,75 mmol) em diclorometano (25 mL) a 0°C foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (1,94 g, 11,25 mmol). A mistura resultante foi deixada a aquecer à temperatura ambiente após a adição e foi agitada à temperatura ambiente por 2,5
25 horas. A reação foi resfriada com sulfito de sódio saturado (30 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com NaOH 1N aquoso, bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca
30 sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o

intermediário do título como um óleo sem cor (683 mg), que foi usado diretamente na etapa seguinte. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 4,32 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

5 c. Síntese do ácido metoxycarbonilmetanossulfonil-acético

O produto da etapa prévia (683 mg) foi tratado com ácido trifluoroacético (10 mL) à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi concentrada, redissolvida em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água
10 seguida por salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o composto do título como um óleo sem cor que se tornou uma cera sob secagem a vácuo. (345 gramas). ^1H NMR (CDCl_3 ,
15 300MHz) δ (ppm): 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Preparação 15: Síntese de ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico

A uma solução de éster metílico do ácido α,β -isopropilideno-1-glicérico (2,2 g, 13,7 mmol) em MeOH (20
20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (1,15 g, 27,4 mmol) em água (5,0 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, o resíduo foi acidificado com HCl 10% aquoso (20 mL) e então extraído com
25 diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura duas vezes, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título como um óleo sem cor (819 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 4,60 (dd, $J = 4,5, 7,2$ Hz, 1H), 4,28 (dd,
30 $J = 7,2, 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 4,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,51

(s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Preparação 16: Síntese do éster [benzil-(2-oxo-etil)carbamoil]-metílico do ácido acético

a. Síntese do éster [benzil-(2-hidroxietil)carbamoil]-metílico do ácido acético

Benzietanolamina (1,78 g, 11,8 mmol) foi pesada em um frasco de fundo redondo de 25 mL e foi diluída com diclorometano. *N,N*-diisopropiletilamina (2,66 mL, 15,3 mmol) foi adicionada rapidamente através de uma seringa e a reação foi resfriada a 0°C. Após agitação a 0°C por 10 minutos, cloreto de acetoxiacetila (1,26 mL, 11,8 mmol) foi adicionado gota a gota através de uma seringa. A reação foi agitada durante a noite e deixada a aquecer até temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título bruto como um óleo amarelo. O material bruto foi analisado por cromatografia em sílica gel usando-se acetato de etila como a fase móvel. As frações foram combinadas e o solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário do título puro como um óleo transparente (1,75 g, 59% de rendimento).

(*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO₄ = 252,13; encontrado = 252,3.

b. Síntese do éster [benzil-(2-oxo-etil)carbamoil]-metílico do ácido acético

O éster [benzil-(2-hidroxietil)carbamoil]-metílico do ácido acético (1,28 g, 5,10 mmol) foi pesado em um frasco

de fundo redondo de 200 mL e purgado com nitrogênio. Diclorometano (50 mL) foi adicionado, e a reação foi resfriada a -15°C por 10 minutos. Dimetilsulfóxido (3,61 mL, 51,0 mmol.), *N,N*-diisopropiletilamina (4,43 mL, 25,5 mmol), e complexo de piridina-trióxido de enxofre (4,06 g, 25,5 mmol) foram então adicionados sequencialmente a -15°C . A reação foi deixada a aquecer lentamente até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação estava completa por cromatografia de camada fina e foi diluída com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi removido através de filtração e solvente foi removido a vácuo para dar o composto do título bruto como um óleo amarelo. O material bruto foi analisado por cromatografia em sílica gel usando-se acetato de etila:diclorometano 1:1 como a fase móvel. As frações foram combinadas e o solvente foi removido a vácuo para dar o composto do título puro como um óleo sem cor (0,72 g, 57% de rendimento). (*m/z*): $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4 = 250,11$; encontrado = 250,0.

Preparação 17: Síntese de 3-endo-[8-(2-fenetilaminoetil)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

25 **a. Preparação de 2-fenetilaminoetanol**

Uma mistura de 2-bromoetil benzeno (2,0 g, 10,8 mmol) e etanolamina (3,96 g, 64,8 mmol) em etanol (11 mL) foi aquecida a 75°C por 16,5 horas em cujo tempo LC/MS mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi então concentrada para remover etanol e o resíduo resultante foi

30

diluído com DCM (100 mL). A camada orgânica foi particionada com água (100 mL) e a camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 5 mL), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado claro (1,5 g). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{10}H_{15}NO$ = 166,13; encontrado = 166,2. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz) δ (ppm): 7,13-7,29 (m, 5H), 4,4 (br, 1H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61-2,76 (m, 4H), 2,55-2,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,55 (br, 1H).

b. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido (2-hidroxietil)fenetilcarbâmico

Seguindo-se o procedimento da Preparação 8, etapa b, o produto da etapa prévia (1,5 g, 9,09 mmol) foi reagido com dicarbonato de di-*terc*-butila (1,78 g, 8,2 mmol) em DCM (14 mL) para fornecer o intermediário do título (2,26 g) como um óleo amarelado claro.

c. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido (2-oxo-etil)fenetilcarbâmico

Seguindo-se o procedimento da Preparação 8, etapa c, o produto da etapa prévia (2,26 g, 8,5 mmol) foi convertido ao intermediário do título, que foi obtido como um óleo amarelado (1,27 g) ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,30 (s, 9H).

d. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}fenetilcarbâmico

Seguindo-se o procedimento da Preparação 9, etapa a,

3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida (60 mg, 0,28 mmol), preparado pelo método da Preparação 13, foi reagido com o éster *terc*-butílico do ácido (2-oxo-etil)fenetilcarbâmico (87 mg, 0,34 mmol) para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{29}H_{39}N_3O_3 = 478,30$; encontrado = 478,4.

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

Seguindo-se o procedimento da Preparação 9, etapa b, o produto da etapa prévia foi tratado com TFA para fornecer o intermediário do título como um óleo escuro. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_3O = 378,25$; encontrado = 378,2.

Preparação 18: Síntese de 3-endo-[8-(2-(3-fenilpropilamino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida

Seguindo-se o procedimento da Preparação 17, substituindo-se 1-bromo-3-fenilpropano por 2-bromoetil benzeno, os seguintes intermediários foram preparados:

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

b. éster *terc*-butílico do ácido (2-hidroxietil)-(3-fenilpropil)carbâmico

c. éster *terc*-butílico do ácido (2-oxo-etil)-(3-fenilpropil)carbâmico, ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

d. éster *terc*-butílico do ácido {2-[3-endo-(3-

carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil)-(3-fenilpropil)carbâmico. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{30}H_{41}N_3O_3 = 492,31$; encontrado = 492,4.

e. 3-endo-{8-[2-(3-fenilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{25}H_{33}N_3O = 392,26$; encontrado = 392,4.

Preparação 19: Síntese de 3-endo-{8-(2-(2-ciclohexiletilamino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

10 Seguindo-se o procedimento da Preparação 17, substituindo-se 1-bromo-2-ciclohexiletano por 2-bromoetil benzeno, os seguintes intermediários foram preparados:

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

b. éster terc-butílico do ácido (2-ciclohexiletil)-(2-hidroxietil)carbâmico.

c. éster terc-butílico do ácido (2-ciclohexiletil)-(2-oxo-etil)carbâmico, ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,64-1,68 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,37 (m, 4H), 1,14-1,27 (m, 3H), 0,83-0,87 (m, 2H).

d. éster terc-butílico do ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil)-(2-ciclohexiletil)carbâmico. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{29}H_{45}N_3O_3 = 484,35$; encontrado = 484,4.

e. 3-endo-{8-[2-(2-ciclohexiletilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{37}N_3O = 384,29$; encontrado = 384,4.

Preparação 20: Síntese de 3-endo-{8-(2-(3-ciclohexilpropilamino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida

a. Preparação de 3-ciclohexilpropionaldeído

5 3-ciclohexil-1-propanol (3,96 g, 27,8 mmol) foi dissolvido em DCM (90 mL) a 0°C e tratado seqüencialmente com dimetil sulfóxido (3,25 g, 41,7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (8,98 g, 69,6 mmol) e completo de trióxido de enxofre-piridina (11 g, 69,6 mmol). Após uma
10 hora, a mistura reacional foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com HCl 1N aquoso (3 x 50 mL), bicarbonato de sódio saturado (3 x 50 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o intermediário do título como um óleo amarelo claro (3,8 g).
15 ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 300MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,65-1,73 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,14-1,48 (m, 4H), 0,85-0,96 (m, 2H).

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

A uma solução de etanolamina (0,44 g, 7,1 mmol) em DCM
20 (15 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 3-ciclohexilpropionaldeído (1,0 g, 7,1 mmol) em DCM (10 mL) seguida por triacetoxiborohidreto de sódio (1,67 g, 7,86 mmol). A mistura resultante foi aquecida até temperatura ambiente. Após 2,5 horas, o produto desejado foi observado
25 por análise de espectrometria de massa. A mistura reacional foi agitada durante a noite, então foi diluída com DCM (50 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 50 mL), e por salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo transparente
30 (1,0 g) que foi usado na etapa a seguir sem purificação

adicional. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{11}H_{23}NO = 186,20$; encontrado = 186,0.

Seguindo-se o procedimento da Preparação 17, etapas b a e, substituindo-se 2-(3-ciclohexilpropilamino)etanol por 2-fenetilaminoetanol da Preparação 17, etapa b, os seguintes intermediários foram preparados:

c. éster *terc*-butílico do ácido (3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxietil)carbâmico.

d. éster *terc*-butílico do ácido (3-ciclohexilpropil)-(2-oxo-etil)carbâmico, ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,621 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,36 (m, 4H), 0,86-0,88 (m, 2H).

e. éster *terc*-butílico do ácido {2-[3-*endo*-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-etil}-(3-ciclohexilpropil)carbâmico. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{30}H_{47}N_3O_3 = 498,36$; encontrado = 498,6.

f. 3-*endo*-{8-[2-(3-ciclohexilpropilamino)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}benzamida. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{25}H_{39}N_3O = 398,31$; encontrado = 398,4.

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

a. Preparação do éster *terc*-butílico do ácido (4,4-difluorociclohexilmetil)carbâmico

A uma solução do éster *terc*-butílico do ácido 4-oxociclohexilmetil)carbâmico (2,0 g, 8,81 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado trifluoreto de bis-(2-metoxietil)aminoenxofre (Deoxo-Fluor®) (3,90 g, 17,62 mmol) gota a gota. A reação foi

deixada para aquecer até temperatura ambiente após adição e foi agitada nesta temperatura durante a noite. A reação foi então lentamente resfriada com bicarbonato de sódio saturado. Diclorometano adicional (300 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi filtrada através de um absorvente de Celite. As camadas do filtrado foram separada e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado três vezes seguido por salmoura. O resíduo foi seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado para dar um óleo amarronzado que foi posteriormente purificado por cromatografia *flash*. O composto foi eluído com 25% (400 mL) a 30% (200 mL) e 40% (200 mL) de acetato de etila/hexanos. As frações desejadas foram combinadas e concentradas para dar um óleo amarelado que se solidificou sob secagem a vácuo (694 gramas).

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

O produto da etapa prévia (694 mg) foi tratado com uma mistura 1:1 de diclorometano e ácido trifluoroacético (6 mL) à temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura reacional foi concentrada e co-evaporada com acetato de etila três vezes. O resíduo resultante foi seco a vácuo para dar o sal de TFA do intermediário do título como um óleo amarronzado.

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

A uma solução de 3-endo-[8-(2-oxo-etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]benzamida (185 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (165 mg, 1,8 mmol) seguido

pelo sal de TFA de (4,4-difluorociclohexil)metilamina (315 mg, 1,2 mmol) em diclorometano (2 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por cerca de uma hora e meia e então foi concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal bis TFA do composto do título (73 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{33}F_2N_3O = 406,27$; encontrado = 406,2.

10 **Preparação 22: Síntese de 3-endo-[8-(2-benzilamino-propil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-fenol**

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

Ácido 2-benzoilamino propiônico (319 mg, 1,65 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris (dimetilamino)fosfônio (BOP) (731 mg, 1,65 mmol) foram adicionado a uma solução em agitação do sal de TFA de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)fenol (preparado pelo método da Preparação 4) (524 mg, 1,65 mmol) e i-diisopropiletilamina (0,86 mL, 4,96 mmol) em THF (14 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 90 minutos, a reação foi resfriada pela adição de água (1 mL) e diluída com acetato de etila (60 mL) e lavada com HCl 1M (20 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL), salmoura (20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (EtOAc:hexanos 7:3 a 4:1) para dar o intermediário do título (597 mg) como um sólido branco.

30 b. Síntese de 3-endo-[8-(2-benzilaminopropil)-8-

azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]fenol

O complexo borano dimetilssulfeto, 10-10,2 M (2,16 mL, 21,6 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução em agitação do produto da etapa prévia (544 mg, 1,44 mmol) em THF (15 mL) a -20°C, sob uma atmosfera de nitrogênio. Sob adição, a mistura reacional foi aquecida até refluxo. Após 3 horas, a mistura reacional foi resfriada a -20°C e metanol (30 mL) foi cuidadosamente adicionado e agitado durante a noite. A mistura reacional foi concentração a vácuo e então diluído com HCl 4M em dioxano (10 mL) e agitada por 2 horas. A mistura reacional foi novamente concentração a vácuo e então diluída com metanol e hidróxido de potássio (10 eq) foi adicionado. Após 2 horas, a mistura reacional foi concentrada a vácuo, diluída com água (10 mL) e extraída com uma mistura de diclorometano:THF 3:1 (2 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o composto do título (509 mg) como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{30}N_2O = 351,25$; encontrado = 351,5.

Preparação 23: Síntese de N-[3-endo-(8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-fenil]-metanossulfonamida

a. Preparação do éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-aminofenil)-8-azabicciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A uma solução do éster terc-butílico do ácido 3-endo-(3-trifluorometanossulfoniloxi-fenil)-8-aza-bicciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (400 mg, 0,92 mmol), preparado pelo método da Preparação 13, em tetrahydrofurano (9,0 mL) foi adicionado benzofenona imina (216,7 mg, 1,2 mmol), tert-

butóxido de potássio (154,8 mg, 1,8 mmol) e *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) (51,5 mg, 0,08 mmol). A mistura resultante foi degaseificada e lavada com nitrogênio antes do acetato de paládio (II) (19,3 mg, 0,08 mmol) ser adicionado. A mistura foi então aquecida a 78°C durante 2 horas. Após ser resfriada até temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada com HCl 2N (5,0 mL) por três horas e foi então basificada ao pH 8 com hidróxido de sódio aquoso. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada e depois purificada por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal de TFA do intermediário do título. (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆N₂O₂ = 303,41; encontrado: 303.2.

b. Preparação de éster *terc*-butílico do ácido 3-*endo*-(3-metanossulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

A uma mistura agitada do sal de TFA do éster *terc*-butílico do ácido 3-*endo*-(3-aminofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (114 mg, 0,37 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (146 mg, 1,13 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (9 mg, 0,075 mmol) em DCM (2,0 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de cloreto de metanossulfonila (45 mg, 0,39 mmol) em DCM (0,2 mL). Trinta minutos depois, HPLC analítica indicou que a reação não estava completa. Cloreto de metanossulfonila (17 mg, 0,15 mmol) adicional foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por outros trinta minutos antes dela ser resfriada com bicarbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi extraída

com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário do título como um óleo amarelado (140 mg).

5 c. Síntese de N-[3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-metanessulfonamida

O produto oleoso da etapa anterior foi tratado com DCM (2 mL) e TFA (20 mL) à temperatura ambiente por trinta minutos em cujo tempo HPLC analítica mostrou que a reação
10 estava completa. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com acetato de etila três vezes e depois foi seca a vácuo para dar o sal de TFA do intermediário do título como um óleo amarelado, que foi usado sem purificação adicional.

15 **Preparação 24: Síntese do aduto de bissulfito do éster benzílico do ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbâmico**

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

A uma mistura de 2,2-dietoxietilamina (209 mL, 1,43
20 mol) e MeTHF (1050 L) foi adicionado ciclohexanocabaldeído (107 mL, 0,89 mol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e resfriada a 0°C. Triacetoxiborohidreto de sódio (378 g, 1,79 mol) foi adicionado durante 40 minutos e a mistura reacional foi
25 agitada por 2 horas e resfriada a 0°C. NaOH (1L) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com salmoura em água (1:1, 2 x 1 L) e o volume foi reduzido a ~ 20%. MeTHF (1 L) foi adicionado e o volume foi reduzido a ~20%. A solução do intermediário do título bruto foi usada
30 diretamente na etapa seguinte.

b. Preparação do éster benzílico do ácido N-ciclohexilmetil-(2,2-dietoxietil)carbâmico

Ao produto da etapa prévia (~213 g, ~0,9 mol) foi adicionado MeTHF (2 L) e DIPEA (233 mL, 1,34 mol). A
5 mistura reacional foi resfriada a 0°C e benzilcloroformato (140 mL, 0,98 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a 0°C, por 2 horas a 0°C até temperatura ambiente, e então por 1 hora à temperatura ambiente. Água (1,6 L) foi adicionada e a
10 mistura reacional foi agitada por 10 minutos. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio (1,6 L) e água (1,6 L). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi reduzida a cerca de 20%. MeTHF (1 L) foi adicionado e o volume foi reduzido a
15 ~20%. A solução do intermediário do título bruto foi usada diretamente na etapa seguinte.

c. Síntese do aduto de bissulfito do éster benzílico do ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbâmico

Ao produto da etapa prévia (~302 g, ~0,62 mol) e
20 acetonitrila (2 L) foi adicionado HCl 1M (2 L) e a mistura reacional foi agitada a 30°C por 7 horas. Acetato de etila (2 L) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por 10 minutos. As fases foram separadas, a camada orgânica foi lavada com HCl 1M (1,5 L), as fases foram separadas
25 novamente e a camada orgânica foi lavada com HCl 0,5 M (1 L). Bissulfito de sódio (71,4 g, 0,69 mol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a noite, e então foi filtrada. O reator e o bolo do filtro foram lavados com acetato de etila (1L). A solução resultante foi seca em ar
30 por 2 horas e a vácuo durante a noite para fornecer o

composto do título como sólido branco (199 g, > 99% área de pureza por HPLC). O filtrado foi tratado pelo mesmo procedimento para fornecer um segundo lote do composto do título (30 gramas).

5 **Preparação 25: Síntese de 3-endo-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida**

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

 A um frasco de 3L foram adicionados hidrocloreto de 8-
10 benzil-3-exo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol
 (383,9 g, 1,06 mol), HCl 6 M (800 mL), e MeTHF (200 mL). A
 mistura semifluida resultante foi aquecida a 70°C por 2,5
 horas sob nitrogênio. A mistura reacional foi transferida a
 um reator de 12 L e resfriada a 10°C. o frasco da reação
15 foi lavado com MeTHF (1 L) que foi adicionado ao reator de
 12 L. NaOH (50% em peso em água, 200 mL) foi adicionado e
 NaOH adicional (50% em peso, 150 mL) foi adicionado em
 porções até pH ~13 ser alcançado. As fases foram separadas
 e a camada aquosa foi extraída com MeTHF (1L) e as camadas
20 de MeTHF combinadas foram lavadas com salmoura (1L). O
 solvente foi reduzido por evaporação rotativa a 30 a 40°C
 fornecendo o intermediário do título (360 g) como um óleo
 espesso. EtOH (1,5 L) foi adicionado e o volume foi
 reduzido a ~500 mL e então ajustado a 1,8 L.

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

 Ao 8-benzil-3-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-
 2-eno (em EtOH 95%, 400 mL, 0.20 mol), preparado na etapa
 prévia, foi adicionado HCl 6M (45 mL) e então MeTHF (50
30 mL). A mistura reacional foi purgada com nitrogênio,

aquecida a 40°C e paládio sobre carbono (10% em peso, 8 gramas) foi adicionado. O reator foi pressurizado com hidrogênio (3 x 137,89 kPA) e então hidrogenado a 137,89 kPA a 40°C por 18 horas. A mistura reacional foi filtrada
5 através de Celite, concentrada, lavada com MeTHF (2 x 100 mL), filtrada através de filtro de vidro grosso, lavada com MeTHF (10 mL) e seca sobre o filtro para fornecer o sal de HCl do intermediário do título como um sólido branco (31 g, isômero único, o isômero *exo* era indetectável por HPLC)).
10 Um adicional de 5,2 gramas do produto foi recuperado a partir da solução mãe.

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

A um frasco de 500 mL foi adicionado hidrocloreto de
15 3-endo-(3-metoxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (115 g, 0,45 mol) e ácido hidrobromico (48% em peso em água, 100 mL, 0,88 mol). A mistura reacional foi aquecida a 120°C e mantida nesta temperatura por 24 horas com agitação. Solução de ácido hidrobromico (25 mL) adicional foi
20 adicionada e a mistura reacional foi aquecida com agitação por 6 horas e então resfriada a 70°C. Acetonitrila (200 mL) foi adicionado e a mistura semifluida resultante foi resfriada a 10°C e então filtrada, o bolo do filtro foi lavado com acetonitrila (50 mL) para produzir o sal HBr do
25 intermediário do título (99 g, > 99% puro) como um sólido granular branco.

d. Preparação de 2,2,2-trifluoro-1-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etanona

A uma solução de hidrobrometo de 3-endo-(8-
30 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-fenol (54,4 g, 0,19 mol),

tolueno (210 mL), e trietilamina (40 mL, 0,29 mol), foi adicionado anidrido trifluoro acético (54 mL, 0,38 mol) durante 20 min. A mistura reacional foi agitada a 40°C por 2 horas. Acetato de etila (370 mL) e então salmoura em água (1:1, 265 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos, as fases foram separadas. À camada orgânica, foi adicionado bicarbonato sódio saturado (300 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura em água (1:1, 265 mL) seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por evaporação rotativa. Tolueno (100 mL) foi adicionado e o solvente removido por evaporação rotativa para fornecer o intermediário do título bruto.

e. Preparação de éster 3-endo-[8-(2.2.2-trifluoro-acetil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico

A um frasco de 500 mL foi adicionada solução de acetato de etila (220 mL) do intermediário da etapa prévia (32,8 gramas, 0,11 mol) e trietilamina (23 mL, 0,17 mL).

A solução foi resfriada a 5°C e cloreto de trifluorometano sulfonila (14 mL, 0,13 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi deixada a aquecer a 25°C e agitada nesta temperatura por 1 hora. Bicarbonato de sódio saturado (200 mL) foi adicionado, as camadas foram separadas, salmoura (150 mL) foi adicionada à camada orgânica, as camadas foram novamente separadas, e solvente foi removido da camada orgânica para fornecer o intermediário do composto título.

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

A um frasco de 100 mL foram adicionados éster 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoro-acetil-8-azabicyclo[3,2,1] oct-3-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (25,3 g, 58,7 mmol), tris(dibenzilidenoacetona dipaládio (0) (0,81 g, 0.9 mmol), 1,11-bis(difenilfosfino) ferroceno (1,01 g, 1,8 mmol), e cianeto de zinco (4,2 g, 35,8 mmol). Três vezes, o frasco foi purgado com nitrogênio por 5 minutos, então foi colocado sob vácuo por 5 minutos. Ao frasco foi adicionada DMF (150 mL) e água destilada (2,5 mL). A solução foi purgada com nitrogênio e agitada por 10 minutos, aquecida a 120°C e agitada a 120°C sob nitrogênio por 4 horas. Quando a reação estava completada, 20 g do produto de um lote prévio, preparado pelo menos procedimento foi adicionado e agitado por 20 minutos.

A maior parte do solvente foi removido por destilação e a solução foi resfriada a 22°C. À solução foi adicionado acetato de etila (445 mL) e a solução resultante foi filtrada através de Celite. Bicarbonato de sódio (450 mL) foi adicionado e a solução foi agitada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavadas com salmoura diluída (2 x 95 mL) e filtrada através de sulfato de sódio. O volume foi reduzido a cerca de 50 mL pela remoção de acetato de etila. Álcool isopropílico (150 mL) foi adicionado e a solução foi agitada a 22°C por 1 hora. Os sólidos foram isolados por filtração e lavados com álcool isopropílico (2 x 25 mL) para fornecer o intermediário do título (33,5 g, 100% puro por HPLC) como um sólido marrom branco gelo/claro. Uma segunda safra do produto (6,3 g, > 98% puro por HPLC) foi isolado do filtrado.

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

Uma solução de 3-endo-[8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-benzonitrila (10 g, 32 mmol) em
5 ácido sulfúrico (96%, 12 mL) foi aquecida a 50°C com agitação e foi mantida nesta temperatura com agitação por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada a 22°C e adicionada lentamente a um frasco de 500 mL contendo NaOH 5N (90 mL) e metano (100 mL) que foi resfriado a 10°C. Os
10 precipitados de sal foram filtrados e o filtrado foi agitado a 22°C por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado MeTHF (150 mL) e a mistura reacional foi agitada a 22°C por 5 minutos. As camadas foram separadas e MeTHF (100 mL) foi
15 adicionado à camada aquosa. As camadas foram separadas e salmoura (150 mL) foi adicionada às camadas orgânicas combinadas. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre carbonato de potássio e filtrada e o solvente foi removido. Uma mistura de EtOH (25 mL) e HCl
20 concentrado (2,6 mL) foi adicionada ao resíduo com agitação e então MTBA (25 mL) foi adicionada e a solução foi agitada a 22°C. Os sólidos precipitados foram filtrados e secos ao ar para fornecer o sal de HCl do composto do título (8 g, 97% de pureza por HPLC) como um sólido branco.

25 **Exemplo 1: Síntese de N-benzil-2-hidroxi-N-{2-[3-endo-3-hidroxifenil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]etil}acetamida.**

3-endo-[8-(2-benzilaminoetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparado pelos métodos das Preparação 1 e 2 (246 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3,6
30 mL) e N,N-diisopropiletilamina (123 mg, 0,95 mmol) à

temperatura ambiente. A mistura resultante foi resfriada a 0°C. Cloreto de acetoxiacetila (119 mg, 0,87 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por cerca de 30 minutos. A reação foi resfriada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelado. A mistura oleosa foi então dissolvida em ácido acético/água 50% (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativa para dar os sais TFA de um produto monoacilado (62 mg) e um subproduto bisacilado (160,9 mg). O sal de TFA do subproduto bisacilado (160,9 mg) foi dissolvido em etanol (2 mL) à temperatura ambiente e tratado com hidróxido de sódio 1N (1,0 mL) por cerca de 30 minutos. Após a concentração, o resíduo foi dissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto do título como um sólido branco. (46,5 mg) (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_3 = 395,24$; encontrado = 395,3.

Exemplo 2: Síntese de *N*-benzil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-3-hidroxifenil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida.

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-[8-(2-benzilaminoetil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol, preparado pelos métodos das Preparações 1 e 2 (25 mg, 0,044 mmol) em diclorometano (0,2 mL) à temperatura ambiente foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,177 mmol), seguida por cloreto de cetila (0,044 mmol). Após cerca de 10 minutos, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em ácido acético 50% em água (1,5 mL), filtrado, purificado por HPLC preparativa de fase reversa

para fornecer o sal de TFA do composto do título (10 mg).
 (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₃₀N₂O₂ = 379,23;
 encontrado = 379,2.

Exemplos 3-5

5 Usando-se processos similares àquele do Exemplo 2, exceto pela substituição do cloreto de acetila com 0,044 mmol do cloreto de acila apropriado pelo haleto de alquila apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 3-5 foram preparados.

10 **Exemplo 3:** Benzil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3,2,1]oct-8-il]-etil}-amida do ácido ciclopentanocarboxílico. (18,3 mg) (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₃₆N₂O₂ = 433,29; encontrado = 433,2.

Exemplo 4: N-benzil-2-etil-N-{2-[3-endo-3-
 15 hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}butiramida (15,1 mg). (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₃₈N₂O₂ = 435,30; encontrado = 435,2.

Exemplo 5: Éster metílico do ácido N-benzil-N-{2-[3-endo-3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-
 20 il]etil}succinâmico (19,6 mg). (m/z): [M + H]⁺ calculado para C₂₇H₃₄N₂O₂ = 451,26; encontrado = 451,2.

Exemplo 6: Síntese do Ácido N-benzil-N-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}succinâmico.

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-[8-(2-
 25 benzilaminoetil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol, preparado pelos métodos das Preparações 1 e 2 (110 mg, 0,195 mmol) em diclorometano (1,0 mL) à temperatura ambiente foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (101 mg, 0,78 mmol), seguida por cloreto de 3-carbometoxipropionil
 30 (44 mg, 0,29 mmol). Após cerca de 30 minutos, a mistura

reacional foi concentrada. O resíduo foi redissolvido em etanol (2 mL), tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (33 mg, 0,78 mmol) em água (1 mL) por cerca de 30 minutos e então é concentrada. O resíduo foi redissolvido em ácido acético 50% em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto do título (46,5 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_2 = 437,25$; encontrado = 437,12.

Exemplo 7: Síntese do *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida.

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-[8-(2-(ciclohexilmetilamino)etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenol, preparado pelos métodos das Preparações 1 e 3 (25 mg, 0,044 mmol) em diclorometano (0,2 mL) à temperatura ambiente foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (34 mg, 0,26 mmol), seguida por cloreto de cetila (0,044 mmol). A mistura reacional foi concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi dissolvido em etanol (0,2 mL) e hidrolisado com NaOH 1N aquoso (0,1 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. Os solventes foram removidos por evaporação rotativa e o resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético 50% em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa para fornecer o sal de TFA do composto do título (12 mg). (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{36}N_2O_2 = 385,29$; encontrado = 385,2.

Exemplos 8-14

Usando-se processos similares àquele do Exemplo 7, exceto pela substituição do cloreto de acetila com 0,044 mmol do cloreto de acila apropriado pelo haleto de alquila

apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 3-5 foram preparados.

Exemplo 8: *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}propionamida (7,1 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₃₈N₂O₂ = 399,30; encontrado = 399,2.

Exemplo 9: Ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida do ácido ciclopentanocarboxílico (16,4 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₄₂N₂O₂ = 439,34; encontrado = 439,2.

Exemplo 10: Ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida do ácido ciclohexanocarboxílico (14mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄N₂O₂ = 453,35; encontrado = 453,4.

Exemplo 11: *N*-ciclohexilmetil-3-ciclopentil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil}propionamida (11,4 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₂ = 467,37; encontrado = 467,40.

Exemplo 12: *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] etil}-3-metilbutiramida (14,1 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₂O₂ = 427,33; encontrado = 427,4.

Exemplo 13: *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (10,8 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₃₆N₂O₃ = 401,28; encontrado = 401,2.

Exemplo 14: *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] etil}-2-fenilacetamida (16,8 mg). (*m/z*): [M + H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀N₂O₂ = 461,32; encontrado = 461,2.

Exemplo 15: Síntese do Ácido 1-[ciclohexilmetil{2-[3-endo-3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] etil} carbamoyl)metil]ciclohexil}-acético

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-{8-(2-(ciclohexilmetilamino)etil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]fenol, preparado pelos métodos das Preparações 1 e 3 (24 mg, 0,042 mmol) em diclorometano (0,4 mL) à temperatura ambiente foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (22 mg, 0,17 mmol), seguida por anidrido 1,1-ciclohexanodiacético (0,042 mmol). Após 20 minutos, a reação chegou ao final e a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol e hidrolisado com NaOH 1N aquoso (0,1 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos.

Os solventes foram removidos e o resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético 50% em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa para fornecer o sal de TFA do composto do título. (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{32}H_{48}N_2O_4 = 525,37$; encontrado = 525,2.

Exemplos 16-17

Utilizando processos similares aos do Exemplo 15, exceto pela substituição do anidrido 1,1-ciclohexanodiacético com 0,042 mmol do anidrido listado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 16 e 17 foram preparados.

Exemplo 16: ácido {1-[(ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}carbamoyl)metil]cyclopentil}acético; reagente: anidrido 3,3-tetrametileno glutárico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{46}N_2O_4$, 511,36; encontrado 511,2.

Exemplo 17: ácido 2-(ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-

hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}carbamoil)
ciclohexano carboxílico; reagente: anidrido 1,2-ciclohexano
dicarboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{44}N_2O_4$,
497,34; encontrado 497,2.

5 **Exemplo 18A: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-
hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}
succinâmico**

A uma solução de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-
etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparada pelo
10 método de Preparações 1 e 3 e convertida para forma de base
livre (83 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (2,5 mL) à
temperatura ambiente, adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina
(124 mg, 0,96 mmol) seguido por cloreto de 3-
carbometoxipropionil (72 mg, 0,48 mmol). A mistura
15 resultante foi agitada à temperatura ambiente por cerca de
10 minutos e então concentrada, dissolvida em etanol (2 mL)
e hidrolizada com monohidrato de hidróxido de lítio (61 mg)
em água (2 mL) por cerca de 30 minutos. A mistura de reação
foi então concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético
20 em água (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo
de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto
título, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_4$, 443,29;
encontrado 443,2.

25 **Exemplo 18B: ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-
hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}
succinâmico**

A uma solução do sal de bis-TFA de 3-endo-{8-[2-
(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il}
fenol, preparada pelo método da Preparação 4 e de forma
30 análoga àquela da Preparação 11 (70 mg, 0,12 mmol) em

diclorometano (0,4 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmol), seguido por anidrido succínico (0,16 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos antes de ser concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa. O resíduo foi liofilizado e então o sólido foi dissolvido em uma mistura de MeOH (1,0 mL) e água (2,0 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (30 mg) à temperatura ambiente por trinta minutos. O produto foi concentrado, dissolvido em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (28,9 mg).

(*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₄, 443,29; encontrado 443,5. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,10-7,155 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 2H obscuro), 3,10-3,12 (m, 3H), 2,67 (s, 4H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,706-1,875 (m, 8H), 1,238-1,30 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H).

Exemplo 19: Síntese de ácido 4-(ciclohexilmetil-{2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil} carbamoil)-3,3-dimetilbutírico

A uma solução do sal de TFA de 3-*endo*-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il} fenol, preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (25 mg, 0,044 mmol) em diclorometano (0,4 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (23 mg, 0,18 mmol), seguido por anidrido de 3,3-dimetil glutárico (9 mg,

0,07 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada por evaporação rotativa, dissolvido em 50% de ácido acético em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (13,3 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄N₂O₄, 485,34; encontrado 485,4.

Exemplo 20: Síntese de ácido [(ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-aza-biciclo[3.2.1] oct-8-il]etil} carbamoil)metanosulfonil] acético

A uma solução de ácido metoxycarbonilmetanosulfonil acético (10 mg, 0,525 mmol) em dimetilacetamida (1 mL) à temperatura ambiente adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmol). Duas horas depois, a esta mistura agitada adicionou-se uma solução do sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (100 mg, 0,175 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmol) em dimetilacetamida (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 65°C por 3 horas e então agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com etanol (2,0 mL) e tratada com uma solução de monihidrato de hidróxido de lítio (150 mg) em água (1,5 mL) por cerca de 30 minutos. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título como um sólido branco (28,3 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₆S, 507,26; encontrado 507,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,1-7,17 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,63-

6,72 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (brs, 2H), 3,80 (t, $J=5,7\text{Hz}$, 2H), 3,34 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H obscuro), 3,13-3,2 (m, 3H), 2,51-2,53 (m, 4H), 1,69-1,88 (m, 8H), 1,19-1,33 (m, 3H), 0,92-1,06 (m, 2H).

5 **Exemplo 21: Síntese ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil} malonâmico**

A uma solução de ácido malônico, éster mono-*terc*-butílico (84 mg, 0,53 mmol) em dimetilacetamida (1,0 mL) à
 10 temperatura ambiente adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,7 mmol). Duas horas depois, a esta mistura agitada adicionou-se uma solução do sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-fenol preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (100
 15 mg, 0,175 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 0,7 mmol) em dimetilacetamida (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 65°C por 3 horas e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água e
 20 solução salina. A mistura de reação foi seca sobre sulfato de sódio, siltrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado e adicionalmente seca sob vácuo por 30 minutos. O resíduo foi tratado com ácido trifluoroacético (5 mL) à temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação
 25 foi diluída com água (5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título como um brabco sólido (51,5 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{36}N_2O_4$, 429,28; encontrado 429,2.
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,11-7,17 (m, 1H), 6,87-
 30 6,94 (m, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 4,08 (brs, 2H), 3,77-3,81

(m, 2H), 3,58 (s deformado, 1H), 3,24 (d, J=6,9Hz, 2H obscuro), 3,14-3,18 (m, 3H), 2,51-2,54 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,69-1,89 (m, 8H), 1,24-1,31 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H).

5 **Exemplo 22: Síntese de 3-sec-butil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-uréia**

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol, preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (30 mg, 0,053 mmol) em dimetilformamida (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmol), seguido por isocianato de sec-butila (0,079 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (17,8 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{43}N_3O_2$, 442,35; encontrado 442,4.

20 **Exemplos 23-28**

Utilizando processos similares aos do Exemplo 22, exceto pela substituição do isocianato de sec-butila com 0,079 mmol do isocianato listado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 23 a 28 foram preparados.

25 **Exemplo 23:** 3-benzil-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}uréia (13,2 mg); reagente: isocianato de benzila (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{41}N_3O_2$, 476,33; encontrado 476,2.

30 **Exemplo 24:** 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-

il]etil}uréia (12,0 mg); reagente: isocianato de 3,4-metilenodioxifenila (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_4$, 506,30; encontrado 506,2.

Exemplo 25: 1-ciclohexilmetil-3-(3-fluorofenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}uréia (14,3 mg); reagent: isocianato de 3-fluorofenila (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{38}FN_3O_2$, 480,30; encontrado 480,2.

Exemplo 26: 1-ciclohexilmetil-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-pentiluréia (14,6 mg); reagente: isocianato de pentila (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{45}N_3O_2$, 456,36; encontrado 456,4.

Exemplo 27: 1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobenzil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}uréia (13,6 mg); reagent: isocianato de 4-fluorobenzila (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{40}FN_3O_2$, 494,34; encontrado 494,2.

Exemplo 28: 1-ciclohexilmetil-3-(4-difluorometoxifenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}uréia (21,8 mg); reagent: isocianato de 4-difluorometoxifenila (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{39}F_2N_3O_3$, 528,31; encontrado 528,2.

Exemplo 29A: Síntese de éster metílico do ácido N-ciclohexilmetil-N-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}succinâmico

A uma solução de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol, preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (114 mg, 0,20 mmol) em diclorometano (1 mL) à temperatura ambiente adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmol), seguido por

uma solução de cloreto de 3-carbometoxipropionila (0,20 mmol) em diclorometano (0,3 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos, concentrada, dissolvida novamente em 50% de ácido acético em água (5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título como um sal branco (46,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{40}N_2O_4$, 457,31; encontrado 457,3.

Exemplo 29B: Síntese de éster metílico de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il]etil}succinêmico

A uma solução do sal de bis-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il} fenol, preparada pelo método da Preparação 4 e de forma análoga àquela da Preparação 11 (88 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (0,4 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol), seguido por uma solução DCM (0,15 mL) de cloreto de 3-carbometoxipropionil (0,18 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 10 horas. A espectrometria de massa (pulverização de elétrons) mostrou que o material inicial ainda estava presente. Adicionou-se cloreto de 3-carbometoxipropionil (0,05 mmol). Quando a reação foi julgada completa por HPLC analítico, a mistura de reação foi concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título como um sólido branco (44,7 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{40}N_2O_4$, 457,31; encontrado 457,5.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,10-7,15 (m, 1H), 6,90

(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 4,02 (brs, 2H), 3,70-3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,26-3,28 (m, 2H obscuro), 3,08-3,11 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 4H), 2,47-2,49 (m, 4H), 2,04-2,1 (m, 2H), 1,708-1,878 (m, 8H), 1,21-1,38 (m, 3H), 0,95-1,03 (m, 2H).

Exemplo 30: Síntese de *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-2-metanosulfonilacetamida

A uma solução de ácido metanosulfonil acético (0,10 mmol) em dimetilformamida (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (21 mg, 0,13 mmol). A mistura de reação foi agitada por cerca de uma hora antes de uma mistura do sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il-fenol (preparada pelo método das Preparações 1 e 3) (30 mg, 0,053 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mmol) em dimetilformamida (0,3 mL) ser adicionada. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, concentrada, diluída em 50% de ácido acético em água (8 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (7,5 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{38}N_2O_4S$, 463,27; encontrado 463,5.

Exemplo 31: Síntese *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}succinamida

A uma solução de ácido *N*-ciclohexilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil}succinâmico, o produto do Exemplo 18 (95 mg, 0,17 mmol) em dimetilacetamida (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (165 mg, 1,02 mmol). Uma hora

depois, acetato de amônia (79 mg, 1,02 mmol) foi adicionado, seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (132 mg, 1,02 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, dissolvida em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (5,6 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_3$, 442,31; encontrado 442,5.

Exemplo 32: Síntese de 1-ciclohexilmetil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}uréia

A uma solução do sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il} fenol, preparada pelo método das Preparações 1 e 3 (30 mg, 0,05 mmol) em dimetilformamida (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmol), seguido por isocianato de 3,4-dimetoxifenila (14 mg, 0,078 mmol). A mistura resultante foi deixada repousar à temperatura ambiente durante a noite, concentrada por evaporação rotativa, novamente dissolvida em 50% de ácido acético em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (13,5 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{43}N_3O_4$, 522,34; encontrado 522,2.

Exemplos 33-38

Utilizando-se o método geral do Exemplo 7, exceto pela substituição do intermediário de ciclohexilamina com a benzilamina substituída apropriada preparada como na Preparação 3, utilizando o intermediário de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol preparado como na

Preparação 1 e substituindo-se o cloreto de acetila com o cloreto de acila apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 33 a 38 foram preparados.

Exemplo 33: *N*-(3-fluorobenzil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]-etil} acetamida (9,6 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₃, 413,23; encontrado 413,2.

Exemplo 34: ácido *N*-(3-fluorobenzil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]-etil} succinâmico (12,0 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₆H₃₁FN₂O₄, 455,24; encontrado 455,2.

Exemplo 35: *N*-(3-fluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] -etil}-3-metilbutiramida (9,9 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₇H₃₅FN₂O₂, 439,28; encontrado 439,2.

Exemplo 36: *N*-(2,6-difluorobenzil)-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]-etil}acetamida (9,0 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₃, 431,22; encontrado 431,2.

Exemplo 37: *N*-(2,6-difluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] -etil}-3-metilbutiramida (13,1 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₇H₃₄F₂N₂O₂, 457,27; encontrado 457,2.

Exemplo 38: *N*-(2,6-difluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] -etil}-3-acetamida (11,7 mg) (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₂, 415,22; encontrado 415,2.

Exemplos 39-42

Utilizando-se o método geral do Exemplo 21, exceto pela substituição do intermediário de ciclohexilamina com a

benzilamina substituída apropriada preparada como na Preparação 3, utilizando o intermediário de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenol preparado como na Preparação 1 e substituindo-se o éster mono *terc*-butílico de ácido malônico com o ácido metanosulfonil acético nos Exemplos 40 e 42, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 39 a 42 foram preparados.

Exemplo 39: ácido *N*-(3-fluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil} malonâmico (11,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉FN₂O₄, 441,22; encontrado 441,2.

Exemplo 40: *N*-(3-fluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-2-metanosulfonil-acetamida (25,0 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁FN₂O₄S, 475,21; encontrado 475,2.

Exemplo 41: ácido *N*-(2,6-difluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}malonâmico (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈F₂N₂O₄, 459,21; encontrado 459,2.

Exemplo 42: *N*-(2,6-fluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-2-metanosulfonil-acetamida (11,1 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀F₂N₂O₄S, 493,20; encontrado 493,2.

Exemplo 43: Síntese de *N*-(4-difluorobenzil)-2-hidroxil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}acetamida

A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(4-fluorobenzilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol, preparada pelos métodos das Preparações 4 e 3 (30 mg, 0,05 mmol) em diclorometano (0,2 mL) à temperatura ambiente

adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol), seguido por cloreto de acetoxiacetil (0,075 mmol). Após a reação ter-se completado conforme indicado pela análise de espectrometria de massa, a mistura foi concentrada por
 5 evaporação rotativa e os resíduos foram dissolvidos em EtOH (0,2 mL) e hidrolizados com monohidrato de hidróxido de lítio (17 mg) em água (0,2 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. Os solventes foram removidos por evaporação rotativa e o resíduo resultante foi dissolvido em 50% de
 10 ácido acético em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (16,6 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}FN_2O_3$, 413,23; encontrado 413,2.

**Exemplo 44: Síntese de *N*-(4-clorobenzil)-2-hidroxi-*N*-
 15 {2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}acetamida**

Seguindo o procedimento do Exemplo 43, utilizando a benzilamina substituída apropriada da Preparação 3, o sal de TFA do composto título (19,1 mg) foi obtido. (*m/z*):
 20 $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$, 429,20; encontrado 429,2.

Exemplo 45: Síntese de 2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-*N*-(4-trifluorometilbenzil)acetamida

Seguindo o procedimento do Exemplo 43, utilizando a
 25 benzilamina substituída preparada de acordo com a Preparação 11, o sal de TFA do composto título (19,5 mg) foi obtido, (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3$, 463,22; encontrado 463,2.

**Exemplo 46A: Síntese de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-
 30 hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-**

il)-benzamida

A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-(2-benzilaminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida, preparada pelo método das Preparações 5 e 6 (111 mg, 0,188 mmol) em diclorometano (0,94 mL) a -20°C adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmol), seguido por cloreto de acetoxiacetila (27 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada a -20°C a -10°C por cerca de 30 minutos antes de ser temperada com bicarbonato de sódio saturado e então extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado que foi dissolvido em EtOH (1,0 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (24 mg, 0,56 mmol) em água (0,5 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. Os solventes foram removidos por evaporação rotativa e o resíduo resultante foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (58,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃, 422,25; encontrado 422,3.

Exemplo 46B: Síntese de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil} -8- azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida

A uma solução de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, preparada pelo método da Preparação 13 (102 mg, 0,44 mmol) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de éster [benzil-(2-oxo-etil)carbamoil] metílico de ácido acético (164 mg, 0,66 mmol) em diclorometano (2 mL) seguido por

triacetoxiborohidreto de sódio (131 mg). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por cerca de trinta minutos e determinada completa por análise espectrométrica de massa. A reação foi então concentrada e
 5 novamente dissolvida em EtOH (6 mL) e tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (111 mg) em água (4 mL) por cerca de trinta minutos. Então, a mistura foi concentrada, novamente dissolvida em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo
 10 de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (115,7 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃, 422,25; encontrado 422,4; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 8,0 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,26-7,47 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,72 (t, J=5,7Hz, 2H),
 15 3,05 (t, J=5,4Hz, 2H), 2,59-2,62 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H).

Exemplo 47: Síntese de ácido N-{2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-N-ciclohexilmetil-succinâmico

20 A uma solução do sal de bis-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida, preparada pelos métodos das Preparações 5 e 7 (114 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (0,95 mL) à temperatura ambiente adicionou-se N,N-diisopropiletilamina
 25 (98 mg, 0,76 mmol). A mistura resultante foi então resfriada a -30°C antes da solução de cloreto de 3-carbometoxipropionila (30 mg, 0,20 mmol) em DCM (0,4 mL) ser adicionada. Após a reação ter-se completado, a mistura foi concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em EtOH
 30 (2 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (32

mg) em água (1 mL) por cerca de 30 minutos. A mistura foi concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (63,2 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_4$, 470,30; encontrado 470,5.

Exemplo 48: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil} -8- azabicciclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida

10 A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida, preparada pelo método das Preparações 13 e 9 (734 mg, 1,23 mmol) em diclorometano (5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (635 mg, 4,9 mmol). A mistura resultante foi resfriada a -20°C antes da solução de cloreto de acetoxiacetila (184 mg, 1,35 mmol) em DCM (2 mL) ser adicionada. Cinco minutos depois, a reação se completou conforme confirmado por análise espectrométrica de massa. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em EtOH (15 mL) e tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (309 mg) em água (5 mL) por cerca de 30 minutos. A mistura de reação foi então concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (15 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (585,9 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{37}N_3O_3$, 428,29; encontrado 428,2. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,09 (brs, 2H), 3,72 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,2-3,35 (m, 1H obscuro), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H),

25

30

2,07-2,12 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 8H), 1,15-1,35 (m, 3H),
0,87-1,16 (m, 2H).

**Exemplo 49: Síntese de 3-endo-(8-[2-(ciclohexilmetil-
fenilacetilamino)-etil] -8- azabicciclo [3.2.1] oct-3-il)-
5 benzamida**

A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida, preparada pelos métodos das Preparações 5 e 7 (112 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (1 mL) à temperatura
10 ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmol). A mistura resultante foi então resfriada a -40°C antes da solução de cloreto de fenilacetila (32 mg, 0,21 mmol) em DCM (0,1 mL) ser adicionada. A mistura resultante foi agitada a uma temperatura entre -40°C e -20°C por cerca
15 de 30 minutos. A reação foi determinada completa de acordo com a análise espectrométrica de massa. Após a concentração, o resíduo foi novamente dissolvido em 50% de ácido acético em água (10 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA
20 do composto título (27,5 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₁N₃O₂, 488,33; encontrado 488,8.

**Exemplo 50: Síntese éster metílico de ácido *N*-{2-[3-
endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-
N-ciclohexilmetil-succinâmico**

25 A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida, preparada pelos métodos das Preparações 5 e 7 (97 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (0,8 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64
30 mmol). A mistura resultante foi resfriada a -20°C antes de

uma solução de cloreto de 3-carbometoxipropionila (29 mg, 0,19 mmol) em DCM (0,1 mL) ser adicionada, seguida por outra porção de cloreto de 3-carbometoxipropionila (0,20 mmol) em DCM (0,3 mL). Após 30 minutos, a análise de LC-MS

5 de uma alíquota mostrou o peso molecular desejado. A mistura de reação foi então concentrada, novamente dissolvida em 50% de ácido acético em água (8 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (46,4 mg). (*m/z*):

10 $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{41}N_3O_4$, 484,32; encontrado 484,5.

Exemplo 51: Síntese de 3-endo-(8-[2-(3-sec-butil-1-ciclohexilmetil-ureído)-etil] -8- azabíciclo [3.2.1] oct-3-il) -benzamida

Seguindo o método do Exemplo 32, o sal de *bis*-TFA de

15 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil] -8-azabíciclo [3.2.1]oct-3-il}benzamida preparado pelo método das Preparações 5 e 9 (30 mg, 0,05 mmol) foi reagido com isocianato de *sec*-butila (0,075 mmol). A purificação produziu o sal de TFA do composto título (24,2 mg). (*m/z*):

20 $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{44}N_4O_2$, 469,35; encontrado 469,4.

Exemplo 52: Síntese de 3-endo-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-pentilureído) -etil] -8-azabíciclo [3.2.1]oct-3-il}benzamida

A uma solução do sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil] -8-azabíciclo[3.2.1] oct-3-il} benzamida, preparada pelos métodos das Preparações 5 e 9

25 (30 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,4 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (27 mg, 0,20 mmol), seguido por isocianato de pentila (0,075 mmol). A mistura

30 resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a

noite, concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (23,3 mg).

(m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{46}N_4O_2$, 483,37; encontrado 483,4.

Exemplos 53-55

Utilizando-se o método geral do Exemplo 52, substituindo-se p isocianato de pentila com o isocianato apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 53 a 55 foram preparados.

Exemplo 53 3-endo-(8-{2-(1-ciclohexilmetil-3-(4-fluorobenzil)-ureído)etil}-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida (30,3 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{41}N_4O_2$, 521,33; encontrado 521,2.

Exemplo 54 3-endo-{8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida (24,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{40}N_4O_4$, 533,31; encontrado 533,2; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,8Hz$, 1H), 7,66 (d, $J=8,1Hz$, 1H), 7,42 (dd, $J=7,8Hz$, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t, $J=4,8Hz$, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, sobrepõem-se ao solvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).

Exemplo 55: 3-endo-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-aza-bicyclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida (24,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{42}N_4O_2$, 455,33; encontrado 455,4; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,8Hz$, 1H), 7,66 (d, $J=8,1Hz$, 1H), 7,42 (dd, $J=7,8Hz$, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 3,60 (t,

J=4,8Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H, sobrepõem-se ao solvente), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,07-1,25 (m, 9H), 0,92-1,01 (m, 2H).

Exemplo 56: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metanosulfonil-acetil)aminoetil]}-8-aza-biciclo [3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma solução de ácido metanosulfonilacético (90 mg, 0,65 mmol) em DMF (0,2 mL) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol). Uma hora depois, 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]}-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il}benzamide preparada pelo método das preparações 12 e 9 (60 mg, 0,16 mmol) foi adicionada, seguida por *N,N*-diisopropiletilamina (84 mg, 0,65 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 60°C por duas horas e então resfriado à temperatura ambiente por 60 h. Ela foi então concentrada, dissolvida em 50% de ácido acético em água (3 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (35,1 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₄S, 490,27; encontrado 490,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,38 (brs, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,04-3,33 (m, 5H obscuro), 3,21 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 4H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 8H), 1,22-1,29 (m, 3H), 0,94-1,01 (m, 2H).

Exemplo 57: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2-aminoacetil)-ciclohexilmetil-amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida

A uma solução de *n*-terc-butoxicarbonilglicina (34 mg, 0,20 mmol) em DMF (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (32 mg, 0,2 mmol).

Após agitação à temperatura ambiente por 2 horas, adicionou-se a esta mistura o sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il}benzamida preparado pelo método das Preparações 12 e 9 (30 mg, 0,05 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, o resíduo foi tratado com 50% de TFA em DCM (1 mL). A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (15,9 mg). (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₅H₃₈N₄O₂, 427,31; encontrado 427,2.

Exemplo 58A: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma solução de ácido (*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico (98 mg, 0,67 mmol) em DMF (0,2 mL) à temperatura ambiente adicionouse 1,1'-carbonildiimidazol (109 mg, 0,67 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por uma hora, adicionou-se a esta mistura o sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida preparado pelo método das Preparações 12 e 9 (100 mg, 0,167 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (87 mg, 0,67 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por duas horas e então à temperatura ambiente por 72 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (2 x 2 mL), NaOH a 1N (2 mL), solução salina (2 mL), seca sobre sulfato de sódio,

filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi então dissolvido em ácido acético (1,5 mL) e água (0,5 mL) e aquecido a 65°C durante a noite. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa, dissolvida novamente em 50% de
 5 ácido acético em água (3,0 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (15,5 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂, 458,30; encontrado 458,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,40-7,45 (m,
 10 1H), 4,57 (t, J=5,4Hz, 1H), 3,94-4,12 (m, 3H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,20-3,27 (2H obscuro, sobrepõe-se parcialmente ao solvente), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,52 (brs, 4H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 8H), 1,09-1,22 (m, 3H), 0,88-0,95 (m, 2H).

15 O sal de TFA do composto título (4,45 g, 7,78 mmol), preparado pelo método descrito acima utilizando como reagentes 3-endo--{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida, preparado pelo método das Preparações 13 e 9, e carboxilato de lítio (4*S*)-2,2-
 20 dimetil-1,3-dioxolano-4, foi dissolvido em metanol (<10 mL) e diluído com DCM (400 mL). A solução orgânica foi lavada com NaOH a 1N (500 mL). A camada aquosa básica foi extraída com DCM (2 x 150 mL). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio aquoso saturado (500 mL). A
 25 camada orgânica foi seca sobre carbonato de potássio. A solução foi filtrada e o solvente foi removido em vácuo para fornecer o composto título (3,09 g, 87% de rendimento) como um sólido vítreo, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂, 458,30; encontrado 458,5. ¹H NMR (300 MHz, d₆-
 30 DMSO): 7,81-7,83 (s, 1H), 7,61-7,65 (br s, 1H), 7,55-7,60

(d, 1H), 7,30-7,35 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 4,80-4,082
 (d, 0,8 H), 4,62-4,65 (d, 0,64 H), 4,50-4,60 (m, 1,1 H),
 4,22-4,38 (m, 0,83 H), 4,10-4,20 (m, 0,65 H), 3,00-3,50 (m,
 8H), 2,70-2,99 (m, 2H), 2,00-2,30 (m, 4H), 1,60-1,80 (m,
 5 2H), 1,43-1,60 (m, 4H), 1,22-1,40 (m, 3H), 0,93-1,19 (m,
 3H), 0,82-0,94 (m, 2H).

Exemplo 58B: Síntese de sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

10 a. Preparação de éster benzílico de ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbâmico

A um frasco de 100 mL adicionou-se aduto de bisulfeto do éster benzílico do ácido N-ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbâmico (3,94 g, 1 mmol) e MeTHF (35 mL), seguido por
 15 água (25 mL). A mistura semifluida resultante foi agitada à temperatura ambiente por 5 minutos e adicionou-se NaOH a 1N (8 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos. As camadas foram separadas e o volume da camada orgânica foi reduzido a aprox. 8 mL para
 20 fornecer o intermediário do título bruto.

b. Preparação de éster benzílico de ácido 2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-carbâmico

AO produto da etapa anterior adicionou-se DMF (15 mL) seguido por hidrocloreto de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (2,67 g, 1 mmol), preparado pelo processo da Preparação 25 e então DMF (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, resfriada a 10°C e então adicionou-se triacetoxiborohidreto (4,25 g, 2 mmol).
 25
 30 A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por

90 minutos e então resfriada a 10°C. Acetato de isopropila (100 mL) foi adicionado, seguido por NaOH a 1M (50 mL). A mistura foi agitada por 15 minutos e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com solução salina em água (1:1, 2 x 50 mL) e o volume da camada orgânica foi reduzido a aproximadamente 10 mL para fornecer o intermediário título bruto.

c. Preparação de 3-endo-(8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida

10 Ao produto da etapa anterior foi adicionado EtOH (30 mL) e HCl concentrado (1,5 mL). A solução foi purgada com nitrogênio, 10% de paládio em carbono (470 mg) foram adicionados e a mistura foi purgada com nitrogênio por 5 minutos e então hidrogenada a 206,84 kPa durante a noite.

15 Após a purgação com nitrogênio por 2 minutos, a solução foi filtrada através de Celita e o solvente foi removido até aproximadamente 10 mL. Foram adicionados acetato de isopropila (40 mL) e NaOH a 1M (20 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução salina

20 (20 mL), as fases foram separadas e o solvente orgânico removido a 5 a 10 mL. Adicionou-se acetato de isopropila (20 mL) e o volume foi reduzido a aproximadamente 8 mL, ao qual o acetato de isopropila (20 mL) foi adicionado. A mistura semifluida foi agitada à temperatura ambiente por 2

25 h. O produto foi isolado por filtração, o frasco de reação e o bolo do filtro foram lavados com acetato de isopropila (10 mL) para produzir o intermediário título (2,4 g, 98% puro) como um sólido branco gelo.

d. Preparação de sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-

30

8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (forma de hidrato)

A um frasco de 500 mL adicionou-se 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (31 g, 83,9 mmol) e DMF (150 mL). A mistura
 5 foi agitada por 10 minutos e então hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfônio (56,8 g, 109 mmol) e (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de lítio (15,6 g, 92,3 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se
 10 acetato de etila (600 mL) e NaOH a 0,5 M (300 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica continha {2-[3-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il]etil} ciclohexilmetilamida de ácido (*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico bruto (aprox. 84 mmol) que não
 15 foi isolada.

A camada orgânica foi lavada com solução salina em água (1:1, 2 x 300 mL) e as fases foram separadas. À camada orgânica fadicionou-se H₂SO₄ a 2 M (42 mL) e a mistura de reação foi agitada À temperatura ambiente durante a noite.
 20 Adicionou-se acetonitrila (300 mL) e a mistura semifluida resultante foi agitada por 2 a 6 h. O produto foi isolado por filtração, o bolo de filtro foi lavado com acetonitrila (200 mL), seco ao ar por 2 h e então submetido a vácuo à temperatura ambiente por 20 h para fornecer o composto
 25 título (40 g, 97% puro por HPLC) como um pó branco.

e. Síntese de sulfato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil)amino] etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida cristalino

A um frasco de 100 mL adicionou-se sulfato de 3-endo-
 30 (8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxi-propionil) amino]

etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida em forma de hidrato (2 g) e MeOH (40 mL). A mistura semifluida resultante foi aquecida a 65°C sob nitrogênio por 20 minutos resultando em dissolução completa. A solução foi resfriada à temperatura ambiente com agitação. Cerca de 20 mL de solvente foram removidos sob pressão ligeiramente reduzida e a mistura semifluida resultante agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto foi isolado por filtração e o frasco e o bolo do filtro foram lavados com acetonitrila (2 x 5 mL). O bolo do filtro foi seco ao ar por 2 h e então submetido a vácuo à temperatura ambiente durante a noite para fornecer o composto título (1,71 g, > 99% puro por HPLC, aprox. 85% de rendimento) como um pó branco.

Uma amostra preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm) 9,08 e 8,94 (dois conjuntos de brs, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 4,81, 5,00 e 5,30 (três conjuntos de brs, 2H), 4,34 (m deformado, 1H), 4,00 e 4,05 (m deformado, 2H), 3,01-3,25 e 3,47-3,55 e 3,75-3,82 (três conjuntos de m, 10H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,99 (m deformado, 2H), 1,56-1,70 (m, 8H), 1,15-1,19 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 2H).

Exemplo 58C: Síntese de glicolato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino] etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida cristalino

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (35 mg) foi dissolvido em acetona aquosa (2% de água, 98% de acetona, 0,46 mL). A esta solução adicionou-se

ácido glicólico 0,78 M em acetonitrila (0,10 mL). Um precipitado formou-se rapidamente e ao longo de 2 h converteu-se em um material bi-refringente. A solução mãe foi decantada e o sólido restante foi seco para fornecer o composto título. O padrão de difração de raio-X em pó (XRPD) do material cristalino é mostrado na Figura 1. Foram observados picos de difração em 20 valores de $8,00 \pm 0,2$, $12,50 \pm 0,2$, $16,19 \pm 0,2$, $16,91 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $20,69 \pm 0,2$, $22,04 \pm 0,2$, $23,03 \pm 0,2$, $25,44 \pm 0,2$, $25,85 \pm 0,2$, e $28,76 \pm 0,2$.

Todos os dados de XRPD apresentados aqui foram obtidos com um difratômetro Rigaku utilizando radiação Cu-Ka (30,0 kV, 15,0 mA) operando em modo de varredura contínua de 3° por minuto com um tamanho de passo de $0,03^\circ$.

Exemplo 58D: Síntese de oxalato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida cristalino

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (25,4 mg) foi dissolvido em acetona (0,34 mL). A esta solução adicionou-se ácido oxálico 0,4 M em acetonitrila (0,14 mL) seguido de água (0,24 mL). A dispersão resultante foi sonicada por 30 segundos e então água (0,045 mL) e DCM (0,015 mL) foram adicionados. Após 4 dias, o composto título foi recuperado por filtração a vácuo como um sólido cristalino (19,8 mg). A XRPD do material cristalino é mostrada na Figura 2. Foram observados picos de difração em 20 valores de $5,84 \pm 0,2$, $13,80 \pm 0,2$, $17,03 \pm 0,2$, $23,00 \pm 0,2$, e $28,85 \pm 0,2$.

Exemplo 59: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)benzamida

O produto da preparação 17 (aprox. 0,26 mmol) foi dissolvido em DCM (0,5 mL) e resfriado a 0°C. A mistura de reação foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (100 mg, 0,78 mmol) e então com cloreto de acetoxiacetila (39 mg, 0,29 mmol). A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com bicarbonato de sódio e solução salina saturados. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O óleo bruto foi dissolvido em etanol (1 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (66 mg, 1,2 mmol) em água (0,5 mL). Após uma hora, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (1,2 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (38,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃, 436,25; encontrado 436,4.

Exemplos 60-62

Seguindo o procedimento do Exemplo 59, substituindo o produto das Preparações 18, 19 e 20, respectivamente pelo produto da Preparação 17, os sais dos compostos dos Exemplos 60 a 62 foram preparados.

Exemplo 60: 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(3-fenilpropil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (66,7 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₃O₃, 450,27; encontrado 450,4.

Exemplo 61: 3-endo-(8-{2-[(2-ciclohexiletil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (68,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; encontrado 442,6.

Exemplo 62: 3-endo-(8-{2-[(3-ciclohexilpropil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-

il)benzamida (37,1 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_3$, 456,31; encontrado 456,4.

Exemplo 63A: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Seguindo o procedimento do Exemplo 48, o produto da Preparação 21, 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (72,5 mg, 1 eq) foi tratado com cloreto de acetoxiacetila (1,3 eq), hidrolizado e purificado por HPLC para fornecer o sal de TFA do composto título (14,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{35}F_2N_3O_3$, 464,27; encontrado 464,2.

Exemplo 63B: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma solução de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida preparada pelo método da Preparação 13 (2,15 g, 9,34 mmol) em DCM (45,0 mL) a 0°C foi adicionado ácido acético (0,56 g, 9,34 mmol) seguido por uma solução de éster [(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbamoil]metílico de ácido acético (2,59 g, 8,9 mmol) em DCM (10,0 mL) e triacetoxiborohidreto de sódio (2,26 g, 10,7 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos e então diluída com DCM (40,0 mL). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado (20,0 mL) e solução salina (20,0 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o éster [{2-[3-endo-(3-carbamoi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)carbamoil] metílico de ácido acético como

uma espuma amarelada clara.

O produto da etapa anterior foi dissolvido em metanol (20,0 mL) à temperatura ambiente e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (0,56 g, 13,4 mmol) em água (5,0 mL) por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 25 % de ácido acético em água (48,0 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para fornecerem o composto título como seu sal de TFA (2,1 g). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 8,07 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,48- (dd, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,17 (brs, 2H), 3,81 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 3,35-3,38 (obscuro, 1H, sobrepõe-se a solvente), 3,25 (d, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,20 (t, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 2,66-2,72 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 7H), 1,33-1,41 (m, 2H).

Exemplo 63C: Síntese de fosfato de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino] etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Em um frasco de vidro de 4 mL, à temperatura ambiente, 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il) benzamida (20 mg) foi dissolvido em metanol (0,172 mL). A esta solução adicionou-se 1,0 M de ácido fosfórico em metanol (0,043 mL) e acetona (0,228 mL). A mistura foi gentilmente agitada por 16 h à temperatura ambiente. O composto título foi recuperado por filtração a vácuo como um pó cristalino (13,4 mg). A XRPD do material cristalino é mostrada na Figura 3. Foram observados picos de difração em valores de $5,51\pm 0,20$, $7,27\pm 0,20$, $17,30\pm 0,20$, $18,05\pm 0,20$, $19,94\pm 0,20$, $20,39\pm 0,20$, $21,89\pm 0,20$, $24,62\pm 0,20$, $26,66\pm 0,20$,

27,38±0,20, 28,52±0,20, 29,21±0,20, e 32,87±0,20.

Exemplos 64 a 74

Uma solução do produto da Preparação 22, 3-endo-[8-(2-benzilamino-propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenol (509
5 mg, 1,45 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,76 mL) em diclorometano (12 mL) foi distribuída em 12 porções iguais em frascos, cada um contendo um cloreto ácido apropriado (0,16 mmol). Os frascos foram agitados à temperatura ambiente por 45 minutos e então concentrados em vácuo. Cada
10 resíduo foi dissolvido em etanol (1 mL) e uma solução de hidróxido de lítio (6 eq.) em água (0,2 mL) foi adicionada e os frascos agitados a 40°C por 30 minutos. Os conteúdos dos frascos foram concentrados em vácuo, diluídos com ácido acético : água 1:1 (1 mL), filtrados e purificados por HPLC
15 preparativo para fornecer os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 64 a 74.

Exemplo 64: (R)-benzil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletil}amida de ácido ciclopropanocarboxílico (7,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado
20 para C₂₇H₃₄N₂O₂, 419,26; encontrado 419,2.

Exemplo 65: *N*-benzil-3-ciclopentil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletil}propionamida (1,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado
para C₃₁H₄₂N₂O₂, 475,32; encontrado 475,2.

25 **Exemplo 66:** *N*-benzil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-2-fenilacetamida (3,9 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₆N₂O₃, 469,28; encontrado 469,2.

Exemplo 67: *N*-benzil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-
30 hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-

metilbutiramida (6,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_2$, 435,29; encontrado 435,2.

Exemplo 68: *N*-benzil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}-3-metilbutiramida (3,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_3$, 409,24; encontrado 409,2.

Exemplo 69: *N*-benzil-2-ciclopentil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}acetamida (2,6 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_2$, 461,31; encontrado 461,2.

Exemplo 70: (R)-benzil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-1-metil-etil}-amida de ácido ciclohexanocarboxílico (3,8 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_2$, 461,31; encontrado 461,2.

Exemplo 71: *N*-benzil-2-etil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}butiramida (3,8 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{40}N_2O_2$, 449,31; encontrado 449,2.

Exemplo 72: ácido *N*-benzil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metiletilsuccinâmico (5,7 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_4$, 451,2; encontrado 419,2.

Exemplo 73: (R)-benzil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-1-metiletil}amida de ácido ciclopentanocarboxílico (5,2 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_2$, 447,29; encontrado 447,2.

Exemplo 74: *N*-benzil-*N*-{(R)-2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-metil-etil}acetamida (4,6 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_2$, 393,25; encontrado 393,2.

Exemplo 75: Síntese N-ciclohexilmetil-2-hidroxi-N-{2-[3-endo-(3-metanosulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida

a. Preparação de éster terc-butílico de ácido
 5 ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-metanosulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}carbâmico

A uma solução do sal de TFA de N-[3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-metanosulfonamida, o produto da Preparação 23 (140 mg, 0,35 mmol) em DCM (2 mL)
 10 à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de éster terc-butílico de ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)carbâmico (116 mg, 0,455 mmol), seguido de triacetoxiborohidreto de sódio (96 mg, 0,455 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente
 15 durante a noite e então diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio e solução salina saturados, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o intermediário título como um resíduo oleoso, o qual foi utilizado diretamente na próxima
 20 etapa, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{45}N_3O_4S$, 520,31; encontrado 520.4.

b. Preparação de N-(3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-fenil)-metanosulfonamida

25 O produto oleoso da etapa anterior foi tratado com DCM (1,5 mL) e TFA (1,5 mL) à temperatura ambiente por trinta minutos. Então, a mistura foi concentrada, novamente dissolvida em uma mistura de ácido acético em água a 1:1 (6 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase
 30 reversa para fornecer o intermediário título como seu sal

de *bis*-TFA (38,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₇N₃O₂S, 420,26; encontrado 420.4

c. Síntese de *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2[3-endo-(3-metanosulfonilamino-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida

A uma solução do produto da etapa anterior (39 mg, 0,06 mmol) em DCM (0,2 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol) seguido por cloreto de acetoxiacetila (12 mg, 0,09 mmol).

Cinco minutos depois, a reação foi concentrada, novamente dissolvida em etanol (0,2 mL) e tratada com monihidrato de hidróxido de lítio (15 mg, 0,36 mmol) em água (0,2 mL) à temperatura ambiente por trinta minutos. A mistura de reação foi então novamente concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura de ácido acético e água a 1:1 (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de TFA (16,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₉N₃O₄S, 478,27; encontrado 478.2.

Exemplos 76-204

Nos exemplos a seguir, os intermediários 8-azabicyclooctano fenol ou 8-azabicyclooctano benzamida foram preparados de acordo com o processo da Preparação 13, com as seguintes exceções: Preparação 1: Exemplo 137; Preparação 12, etapas a a c: Exemplos 106 a 108 e 112; Preparação 12: Exemplos 91, 101, 109 a 111 e 131.

Exemplo 76: Síntese *N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-2-(*S*)-fenilacetamida

A uma solução de 3-endo-{8-[2-

(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}fenol (30 mg, 0,087 mmol) em DMF (0,4 mL) adicionou-se HATU (39,6 mg, 0,10 mmol) e ácido (*S*)-hidroxifenil acético (15,2 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi concentrada por evaporação rotativa, e o resíduo dissolvido em 50 % de ácido acético em água (1,2 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo para fornecer o composto título como um sal de TFA (8,6 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_3$, 477,30; encontrado 477,4.

10 Exemplos 77-84

Utilizando processos similares ao do Exemplo 76, exceto pela substituição do ácido (*S*)-hidroxifenil acético com o ácido carboxílico apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 77 a 84 foram preparados.

15 **Exemplo 77:** (*S*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-3-fenilpropionamida (15,9 mg) (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{42}N_2O_3$, 491,68; encontrado 491,4.

20 **Exemplo 78:** (*R*)-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilbutiramida (17,8 mg) (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{44}N_2O_3$, 505,34; encontrado 505,4.

Exemplo 79: ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida do ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico (5,7 mg) (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_3$, 427,29; encontrado 427,4.

Exemplo 80: ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida do ácido (*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanóico (12,7 mg) (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{44}N_2O_3$, 457,34; encontrado 457,4.

Exemplo 81: (*S*)-*N*-ciclohexilmetil-2-dimetilamino-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-3-fenilpropionamida (9,4 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₄₇N₃O₂, 518,37; encontrado 518,6.

5 **Exemplo 82:** ciclohexilmetil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}amida do ácido 2-hidroxi-hexanóico (10,6 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₂O₃, 457,34; encontrado 457,5.

10 **Exemplo 83:** (*R*)-2-ciclohexil-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (9,8 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₃, 483,35; encontrado 483,2.

15 **Exemplo 84:** (*S*)-2-ciclohexil-*N*-ciclohexilmetil-2-hidroxi-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}acetamida (14,5 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₃, 483,35; encontrado 483,4.

Exemplos 85-89

20 Utilizando processos similares àqueles do Exemplo 76, substituindo o azabicyclooctanofenol com 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida e utilizando o ácido carboxílico apropriado, os sais de TFA dos compostos dos Exemplos 85 a 89 foram preparados.

25 **Exemplo 85:** 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2-hidroxi-3-fenilpropionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (15,2 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₃N₃O₃, 518,33; encontrado 518,4.

30 **Exemplo 86:** 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (19 mg) (*m/z*): [M+H]⁺

calculado para $C_{29}H_{45}N_3O_3$, 484,35; encontrado 484,4.

Exemplo 87: 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (15,5 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para
5 $C_{27}H_{39}N_3O_3$, 454,30; encontrado 454,4.

Exemplo 88: 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2-dimetilamino-3-fenilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (17,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{34}H_{48}N_4O_2$, 545,38; encontrado 545,4.

10 **Exemplo 89:** 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (5,3 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{43}N_3O_3$, 470,33; encontrado 470,4.

Exemplo 90: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A um frasco carregado com ácido 4-dimetilamino butírico, sal de HCl (19,7 mg, 0,15 mmol) adicionou-se DMF (0,3 mL) seguido de HATU (57,0 mg, 0,15 mmol). Após
20 agitação por 1 hora, a mistura de reação foi tratada com DIPEA (25,8 mg, 0,2 mmol) e sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il} benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h e então aquecida a
25 65°C durante a noite. Após concentração, o resíduo resultante foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (1,5 mL) e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como um sal de *bis*-TFA (4,9 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{46}N_4O_2$, 483,36;
30 encontrado 483,4.

Exemplos 91-92

Utilizando-se processos similares àqueles do Exemplo 90, exceto pela substituição do ácido 4-dimetilamino-butírico pelo ácido carboxílico apropriado, os compostos dos Exemplos 91 a 92 foram preparados.

Exemplo 91: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(1-hidroxíciclopropanocarbonil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (18,8 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_3$, 454,30; encontrado 454,2.

Exemplo 92: sal de bis-TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (24 mg) (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{42}N_4O_3$, 471,33; encontrado 471,4.

Exemplo 93: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparação de ácido 5-metil-2-fenil-1,3-dioxinano-5-carboxílico

Em um frasco de fundo redondo adicionou-se sequencialmente ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionico (10,0 g, 74,5 mmol), acetona (75,0 mL), dimetilacetal benzaldeído (17,02 g, 111,0 mmol) e monihodrato de ácido para-toluenosulfônico (0,71 g, 3,7 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h e então filtrada. O bolo do filtro foi rinsado com acetona fria e seco sob vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 3H), 5,49

(s, 1H), 4,65 (d, J=10,8Hz, 2H), 3,70 (d, J=11,4Hz, 2H), 1,11 (s, 3H).

b. Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (55,7 mg, 0,25 mmol) em DMF (0,5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se HATU (95,0 mg, 0,25 mmol). Após agitação por 2 h, a reação foi tratada com sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il} benzamida (75,0 mg, 0,13 mmol) seguido por DIPEA (64,9 mg, 0,50 mmol). A reação foi aquecida a 40°C durante a noite. Após a concentração, o resíduo foi tratado com uma mistura de ácido acético (2,1 mL) e água (0,7 mL) a 70°C por 2 h e então reconcentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em 50 % de ácido acético em água (1,5 mL) e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (24,6 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₃N₃O₄, 486,33; encontrado 486,4.

20 **Exemplo 94: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida**

a. Preparação de (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxibutirato de lítio

25 Uma solução de éster metílico de ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxibutírico (1,52 g, 6,52 mmol) em metanol (20,0 mL) foi tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (273,8 mg, 6,52 mmol) e água (2,0 mL) por 30 minutos, concentrada e seca sob *vacuo* para fornecer um sólido branco (1,26 g).

b. Preparação de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-4-amino-2-hidroxi-*butiril*)ciclohexilmetil-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

O produto da etapa anterior (150,0 mg, 0,67 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 mL) à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se, sequencialmente, sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (200,0 mg, 0,335 mmol), HATU (253,3 mg, 0,67 mmol) e DIPEA (173,2 mg, 1,34 mmol). Após agitação por 2 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100,0 mL), lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio meio saturado (20,0 mL), bicarbonato de sódio saturado (15,0 mL) e solução salina (15,0 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o éster *terc*-butílico de ácido [(*S*)-3-(2-[3-(3-endo-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-ciclohexilmetil-carbamoil)-3-hidroxi-*propil*]-carbâmico intermediário como um óleo amarelado. (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₃₂H₅₀N₄O₅, 571,4; encontrado 571,6.

O intermediário foi tratado com DCM (1,5 mL) e TFA (2,5 mL) à temperatura ambiente por trinta minutos. Após a concentração, o resíduo foi dissolvido em 25 % de ácido acético em água (8,0 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de *bis*-TFA do composto título (194,4mg). (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₄O₃, 471,3; encontrado 471,6.

c. Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-4-dimetilamino-2-hidroxi-*butiril*)ciclohexilmetilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

À solução do produto da etapa anterior (65,3 mg, 0,09

mmol) em metanol (0,3 mL) adicionou-se solução de formaldeído aquosa a 37% (0,02 mL, 0,27 mmol) seguido por cianoborohidreto de sódio (14,0 mg, 0,27 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por vinte minutos antes de ser concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em 25 % de ácido acético em água (6,0 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de *bis*-TFA do composto título (33,0 mg). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,06(s, 1H), 7,74-7,81(m, 2H), 7,49-7,51(m, 1H), 4,66-4,69(m, 1H), 4,14-4,18(m, 2H), 3,84-3,89(m, 1H), 3,73-3,78(m, 1H), 3,37-3,44(obsкуро, 3H, sobreposição parcial ao solvente), 3,28-3,30(2H obscuro, sobreposição parcial ao solvente), 3,20-3,22(m, 2H), 2,96(s, 6H), 2,61-2,70(m, 4H), 2,09-2,18(m, 4H), 1,74-1,88(m, 8H), 1,25-1,36(m, 3H), 1,04-1,12(m, 2H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3$, 499,36; encontrado 499,6.

Exemplo 95: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-4-terc-butilamino-2-hidroxi-butilil)-ciclohexilmetilamino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução de sal de *bis*-TFA de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-4-amino-2-hidroxibutiril)ciclohexilmetil-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (29,0 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,5 mL) adicionou-se DIPEA (20,7 mg, 0,16 mmol) e iodeto de *terc*-butila (14,7 mg, 0,08 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 75°C por 2 h. Após a concentração, o resíduo foi dissolvido em 25 % de ácido acético em água e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de *bis*-TFA do composto título (4,5 mg). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3$, 526,38;

encontrado 526,6.

Exemplo 96: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dietilamino-2-hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Usando-se um processo similar ao do Exemplo 95, substituindo-se iodeto de terc-butil pelo iodeto de etila (3,0 eq.), o sal de bis-TFA do composto título foi preparado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₅₀N₄O₃, 527,39; encontrado 527,2.

Exemplo 97: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dometilamino-2-hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido [2-({2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-ciclohexilmetil-carbamoil)-2-hidroxi-ethyl]-carbâmico

Utilizando-se um processo similar ao do Exemplo 94 (b) substituindo-se o (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-butirato de lítio com ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propiónico (163,7 mg, 0,5 mmol, 2,0 eq), o composto título foi obtido como um óleo amarelado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₅₀N₄O₅, 679,4; encontrado 679,6.

b. Preparação de 3-endo-(8-{2-[(3-amino-2-hidroxipropionil)-ciclohexilmetil-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

O produto da etapa anterior foi tratado com DMF (2,0 mL) e piperidina (0,4 mL) à temperatura ambiente por 5 minutos e então concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de

bis-TFA do composto título (93,7 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₀N₄O₃, 457,3; encontrado 457,4.

c. Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Seguindo o processo do Exemplo 94 c, o sal de *bis*-TFA do composto título foi preparado (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₄N₄O₃, 485,34; encontrado 485,4.

Exemplo 98: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma solução de γ -butirolactona (170,0 mg, 1,98 mmol) em metanol (0,5 mL) adicionou-se água (0,2 mL) e monohidrato de hidróxido de lítio (83 mg, 2,0 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a concentração, o resíduo foi seco sobre a linha de vácuo para fornecer o 4-hidroxibutirato de lítio intermediário como um sólido branco. O intermediário (18,3 mg, 0,17 mmol) foi adicionado a uma mistura de sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (50 mg, 0,083 mmol) e DIPEA (58,3 μ L, 0,33 mmol) em DMF (0,4 mL). Então adicionou-se HATU (63,1 mg, 0,17 mmol) e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, o resíduo foi novamente dissolvido em 50 % de ácido acético em água (6 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para fornecer um sólido branco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J=8, 0Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,6Hz, 1H),

7,51 (dd, J=7,6, 8,0Hz, 1H), 4,13 (brs, 2H), 3,78 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,69 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,31-3,35 (3H obscuro, sobrepõe-se ao solvente), 3,17 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,43-2,53 (m, 6H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 10H), 1,12-1,26 (m, 3H), 0,89-0,98 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₃, 456,31; encontrado 456,4.

Exemplos 99-100

Utilizando-se processos similares àqueles do Exemplo 98, substituindo-se a γ -butirolactona com a lactona apropriada, os compostos dos Exemplos 99-100 foram preparados.

Exemplo 99: sal de TFA de 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxibutiril)amino] etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄, 472,31; encontrado 472,4.

Exemplo 100: sal de TFA de 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-3,4-dihidroxibutirilamino] etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄, 472,31; encontrado 472,4.

Exemplo 101: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida

a. Preparação de 3-endo-{(8-[2-(ciclohexilmetil-amino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il})benzamida

Seguindo-se o procedimento das Preparações 9 e 12, 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (1,18 g) foi reagido com éster terc-butílico do ácido ciclohexilmetil-(2-oxo-etil)-carbâmico (1,57 g) para fornecer éster terc-butílico do ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}ciclohexilmetil-carbâmico,

que foi adicionalmente tratado com DCM e TFA. O produto bruto resultante foi dissolvido em 50 % de ácido acético em água (15,0 mL) e purificado por HPLC preparativo de fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para fornecerem o sal de *bis*-TFA do composto título (1,65 g). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,52 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 3,33-3,40 (obscuro, 3H, sobrepõe-se ao solvente), 2,96 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 2,67-2,67 (m, 4H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 8H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,03-1,10 (m, 2H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$, 370,28; encontrado 370,2.

b. Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-dimetilamino-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il)-benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (33,0 mg, 0,055 mmol) em DCM (0,3 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se DIPEA (28,4 mg, 0,22 mmol) seguido por cloreto de dimetilamino-acetila, sal de HCl (12,6 mg, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada por 10 minutos e então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em 50 % de ácido acético em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de *bis*-TFA do composto título (16,1 mg). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$, 455,33; encontrado 455,2.

Exemplos 102-103

Utilizando-se processos similares àqueles do Exemplo 101, substituindo-se o cloreto de dimetilamino-acetila com o cloreto apropriado, os compostos dos Exemplos 102-103 foram preparados.

Exemplo 102: sal de TFA de 3-endo-(8-(2-((ciclohexilmetil)(*N,N*-dimetilsulfamoil)amino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (21,2 mg) (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₄₀N₄O₃S, 477,28; encontrado 477,2.

5 **Exemplo 103:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; encontrado 442,4.

Exemplo 104: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-2,3-dihidroxiopropionil)-(3-hidroxiadamantan-1-ilmetil) amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

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

A uma mistura vigorosamente agitada de ácido sulfúrico concentrado (22,7 mL) e 65% de ácido nítrico (2,3 mL) a 0°C
15 adicionou-se C-acamantan-1-il-metilamina (2,0 g, 12,12 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 2 h a 0°C, aquecida à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente por 24 h, resfriada a 0°C e lentamente temperada com gelo (10,8 g). A mistura foi então deixada
20 para aquecer ao ambiente à medida que o gelo derrete durante a noite, resfriada a 0°C novamente e tratada com hidróxido de sódio (50 g) em porções pequenas. A pasta amarronzada resultante foi filtrada e o bolo de filtro foi rinsado com DCM (200 mL). Após a separação, a camada
25 orgânica foi lavada com solução salina (2 x 20 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um sólido branco (1,09 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₉N, 182,2; encontrado 182,2.

b. Preparação de 3-endo-(8-{2-[3-hidroxi-adamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

30

A uma solução de 3-endo-[8-(2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida, sal de HCl (108,6 mg, 0,60 mmol) em DCM (5,0 mL) adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (137,8 mg, 0,65 mmol) seguido pelo produto da etapa anterior (190,0 mg, 0,50 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h antes de ser concentrada. O resíduo foi dissolvido em 25 % de ácido acético em água (6,0 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de *bis*-TFA do composto título (91,0 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_2$, 438,3; encontrado 438,4.

c. Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-2,3-dihidroxipropionil)-(3-hidroxiadamantan-1-ilmetil) amino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma suspensão de (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de lítio (28,0 mg, 0,17 mmol) em DMF (0,5 mL) adicionouse HATU (62,5 mg, 0,164 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi sonicada para auxiliar na dissolução. Após 1 h, adicionou-se DIPEA (87,9 mg, 0,68 mmol), seguido pelo produto da etapa anterior (60,0 mg, 0,085 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2 h e então concentrada. O resíduo foi tratado com uma mistura de ácido acético (2,1 mL) e água (0,7 mL) a 70°C por 1 h. Após a concentração, o resíduo oleoso foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (3,0 mL) e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (6,2 mg). (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{43}N_3O_5$, 526,32; encontrado 526,4.

Exemplo 105: Síntese de sal de 3-endo-(8-{2-[(2-

hidroxiacetil)-(3-hidroxiadamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução de sal de *bis*-TFA de 3-*endo*-(8-{2-[(3-hidroxiadamantan-1-ilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)benzamida (132,2 mg, 0,20 mmol) em DCM (1,0 mL) adicionou-se DIPEA (0,14 mL, 0,79 mmol) seguido de cloreto de acetoxiacetal (54,6 mg, 0,40 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 5 minutos e então concentrada. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em metanol (2,0 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (50,0 mg, 1,2 mmol) por 30 minutos e novamente concentrado. O resíduo foi dissolvido em 50 % de ácido acético em água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o sal de TFA do composto título (23,4 mg). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,6, 8,0Hz, 1H), 4,46 & 4,44 (dois conjuntos de s, 2H total), 4,25 e 4,20 (dois conjuntos de brs, 2H total), 3,92 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,310, J=5,6Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,36 (brs, 2H), 2,24-2,30 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,62-1,85 (m, 12H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₁N₃O₄, 496,31; encontrado 496,4.

Exemplos 106-112

Utilizando-se processos similares àqueles dos Exemplos 104 b e 105, utilizando o ocoetil-8-azabicyclooctano apropriado e cloreto apropriado, os compostos dos Exemplos 106 a 112 foram preparados.

Exemplo 106: sal de TFA de *N*-adamantan-1-ilmetil-2-hidroxi-*N*-(2-[3-*endo*-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo [3.2.1]

oct-8-il]-etil}acetamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{40}N_2O_3$, 453,31; encontrado 453,2.

Exemplo 107: sal de TFA de *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}acetamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{40}N_2O_2$, 437,31; encontrado 437,2.

Exemplo 108: sal de TFA de ácido *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-{2-[3-endo-3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}succinâmico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{42}N_2O_4$, 495,31; encontrado 495,2.

Exemplo 109: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[adamantan-1-ilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{41}N_3O_3$, 480,31; encontrado 480,2.

Exemplo 110: sal de TFA de ácido *N*-adamantan-1-ilmetil-*N*-{2-[3-endo-(3-carbamoil-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}succinâmico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{43}N_3O_4$, 522,33; encontrado 522,2.

Exemplo 111: sal de TFA de 3-endo-(8-[2-(acetiladamantan-1-ilmetil-amino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{41}N_3O_2$, 464,32; encontrado 464,2.

Exemplo 112: sal de TFA de ácido *N*-(2,6-difluorobenzil)-*N*-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}succinâmico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}F_2N_2O_4$, 473,22; encontrado 473,2.

Exemplo 113: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida do ácido *N*-(2,6-difluoro-benzil)-*N*-{2-[3-(3-hidroxi-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-

etil}-succinâmico**a. Preparação de 2-(2,6-difluorobenzilamino)etanol**

Uma mistura de brometo de 2,6-difluorobenzil (3,7 g, 17,8 mmol) e etanolamina (6,46 mL, 107 mmol) em etanol (18 mL) foi aquecida a 75°C por 16 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi diluído com diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi particionada com água (75 mL) e a camada aquosa extraída com diclorometano (50 mL). Camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para fornecer o composto título como um sólido amarelo (3,25 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_{11}F_2NO$, 188,08; encontrado 188,1. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,37-7,34 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 4,47 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (q, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 1,82 (br s, 1H).

b. Preparação de éster de terc-butila de ácido (2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxietil)-carbâmico

À solução do produto da etapa anterior (3,25 g, 17,4 mmol) em diclorometano (20 mL) a 0°C adicionou-se uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (3,40 g, 15,6 mmol) através de uma seringa, gota a gota, ao longo de 5 minutos. A mistura resultante foi lentamente aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação bruta foi diluída com DCM (50 mL) e lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl a 1 N (2 x 50 mL), $NaHCO_3$ saturado (3 x 50 mL) e solução salina (50 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir o composto título (4,46 g) (m/z): $[M+H]^+$ calculado

para $C_{14}H_{19}F_2NO_3$, 288,13; encontrado 288,2.

c. Preparação de éster terc-butílico de ácido (2,6-difluoro-benzil)-(2-oxoetil)-carbâmico

À solução do produto da etapa anterior (4,46 g, 15,5 mmol) em DCM (50 mL) a 0°C, adicionou-se sequencialmente sulfóxido de dimetila (1,79 g, 23 mmol), DIPEA (5,01 g, 38,9 mmol) e complexo de pirídio trióxido de enxofre (6,20 g, 38,9 mmol). Após 30 minutos, a reação foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl a 1 N (3 x 100 mL), $NaHCO_3$ saturado (100 mL) e solução salina (100 mL), filtrada e eluída com DCM. Após a concentração, o composto título foi obtido como um óleo amarelo (2,31 g). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (d, $J=24,6$, 2H), 1,31 (s, 9H).

d. Preparação de éster terc-butílico de ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-etil}-(2,6-difluorobenzil)-carbâmico

A uma solução de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (120 mg, 0,56 mmol) em DCM (2 mL) a 0°C adicionou-se uma solução do produto da etapa anterior (193 mg, 0,68 mmol) em DCM (1 mL), seguido de triacetoxiborohidreto de sódio (144 mg, 0,68 mmol). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e deixada reagir por 1 h. A mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com bicarbonato de sódio saturado e solução salina, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado e utilizada na próxima etapa sem purificação adicional. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{35}F_2N_3O_3$, 500,26; encontrado 500,1.

e. Preparação de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzilamino)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-benzamida

O resíduo oleoso da etapa anterior foi dissolvido em DCM (2 mL) e tratado com TFA (2 ML) à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi concentrada e co-evaporada com acetato de etila três vezes, diluída com DCM e basificada até pH = 8,0 com bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir um óleo escuro (200 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇F₂N₃O, 400,21; encontrado 400,4.

f. Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)benzamida

A uma solução do sal de mono-TFA de 3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobenzilamino)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}benzamida (132 mg, 0,26 mmol) em DCM (1 mL) a 0 °C, adicionou-se DIPEA (132 mg, 1,0 mmol). A mistura de reação foi então tratada com cloreto de acetoxi acetila (46 mg, 0,34 mmol) por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o óleo bruto foi dissolvido em etanol (0,5 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (66 mg, 1,65 mmol) em água (0,2 mL). O solvente foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em 50 % de ácido acético em água (5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (30,8 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₃, 458,22; encontrado 458,2.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,025 (s, 1H), 7,75 (d,

J=7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J=8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,71 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscurο, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,08 (t, J=5,6, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

Exemplos 114-118

Utilizando-se processos similares àqueles do Exemplo 113 (f), utilizando-se o cloreto apropriado, os compostos dos Exemplos 114 a 118 foram preparados.

Exemplo 114: sal de TFA de 3-endo-(8-(2-((2,6-difluorobenzil)(N,N-dimetilsulfamοil)amino) etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₂F₂N₄O₃S, 507,22; encontrado 507,4.

Exemplo 115: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₃F₂N₃O₃, 486,25; encontrado 486,4.

Exemplo 116: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₃, 472,23; encontrado 472,4. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,023 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,103 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,71 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,4-3,3 (obscurο, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,05 (t, J=5,6, 2H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H).

Exemplo 117: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2,2-dimetilpropionil)amino] etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado

para $C_{28}H_{35}F_2N_3O_2$, 484,27; encontrado 484,4.

Exemplo 118: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-metanosulfonilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_3O_2S$, 478,19; encontrado 478,2.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H) 7,49-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,65 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,10 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H).

Exemplo 119: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-metanosulfonilacetil) amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução de ácido metanosulfonilacético (80,8 mg, 0,58 mmol) em DMF (1,0 mL) adicionou-se HATU (220 mg, 0,58 mmol). Após agitação por 1 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi tratada com o sal de mono-TFA de 3-endo-{8-[2-(2,6-difluorobenzilamino) etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (150 mg, 0,29 mmol) e DIPEA (74,8 mg, 0,58 mmol) a 45°C por 16 h. O solvente foi concentrado e o resíduo dissolvido em 50% de ácido acético em água (5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título (52,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_4S$, 520,20; encontrado 520,4.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H) 7,51-7,45 (m, 2H), 7,11 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,78 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,26 (s, 3H), 3,15 (t, $J=5,6$

Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).

Exemplos 120-129

Utilizando-se processos similares àqueles do Exemplo 119, utilizando-se o ácido carboxílico ou carboxilato apropriados, os compostos dos Exemplos 120 a 129 foram preparados.

Exemplo 120: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((S)-2-hidroxi-3-fenilpropionil) amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{35}F_2N_3O_3$, 548,26; encontrado 548,4.

Exemplo 121: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((S)-2-hidroxi-2-metilpentanoil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{37}F_2N_3O_3$, 514,28; encontrado 514,4.

Exemplo 122: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((R)-2,3-dihidroxipropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_4$, 488,23; encontrado 488,4.

Exemplo 123: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((S)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_4$, 488,23; encontrado 488,2.

Exemplo 124: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((S)-2-hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_3$, 472,23; encontrado 472,4.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,10 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,01

(t, J=6,0 Hz, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Exemplo 125: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil) amino] etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅F₂N₃O₃, 500,26; encontrado 500,4.; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,09 (t, J=8,4 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 2,98 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). O reagente carboxilato lítio-3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico preparado tratando-se o éster metílico do ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (5,0 g, 37,7 mmol) em metanol (45 mL) com monohidrato de hidróxido de lítio (1,6 g, 37,8 mmol).

Exemplo 126: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobenzil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈F₂N₄O₂, 467,22; encontrado 467,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,12 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,70 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,09 (t, J=6 Hz, 2H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,06-2,05 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H).

Exemplo 127: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(1-hidroxibicyclopropanocarbonil) amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z):

$[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{31}F_2N_3O_3$, 484,23; encontrado 484,4.

Exemplo 128: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-terc-butoxiacetil)-(2,6-difluorobenzil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{37}F_2N_3O_3$, 514,28; encontrado 514,4.

Exemplo 129: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(trans-4-hidroxiciclohexanocarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{37}F_2N_3O_3$, 526,28; encontrado 526,4.

Exemplo 130: Síntese de 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparação de 3-endo-[8-(3-hidroxipropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

Uma mistura de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (326,7 mg, 1,42 mmol) e 3-bromo-1-propanol (217,1 mg, 1,56 mmol) em EtOH (1,0 mL) foi aquecida a 70 °C por uma hora. Após a concentração, o resíduo foi co-evaporado com DCM três vezes e seco sob vácuo para fornecer o composto título como uma espuma amarelo clara, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_2$, 289,2; encontrado 289,0.

b. Preparação de éster 3-endo-[3-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido metanosulfônico

O produto da etapa anterior foi dissolvido em DCM (7,0 mL). À solução resultante adicionou-se DIPEA (367,1 mg, 2,84 mmol) seguido por cloreto de metanosulfonila (275,2 mg, 2,41 mmol) e DMAP (24,2 mg, 0,20 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e então armazenada a

4°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo oleoso foi seco sob linha de vácuo para fornecer um óleo de cor laranja que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

5 c. 3-endo-{8-[3-(ciclohexilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

Metade do produto bruto da etapa anterior foi dissolvido em DMF (0,8 mL) e tratado com DIPEA (183,2 mg, 1,42 mmol) e ciclohexilmetilamina (200,6 mg, 1,77 mmol) a 10 75°C por 1 h. Após a concentração, o resíduo foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (8,0 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de *bis*-TFA (103,9 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₇N₃O, 384,3; 15 encontrado 384,4.

d. Síntese de 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (100,0 mg, 20 0,164 mmol) em DCM (0,6 mL), adicionou-se DIPEA (84,4 mg, 0,65 mmol) seguido por cloreto de acetoxiacetila (24,5 mg, 0,18 mmol). Cinco minutos depois, a reação foi concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em metanol (0,6 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (41,32 mg, 25 0,984 mmol) em água (0,6 mL) por trinta minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura de 50 % de ácido acético em água (6,0 mL) e água (2,0 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título 30 como seu sal de TFA (22,1 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para

$C_{26}H_{39}N_3O_3$, 442,30; encontrado 442,6.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,36-3,38 (1H obscuro, sobrepõe-se parcialmente ao solvente), 3,20 (t, $J=7,2Hz$, 2H), 3,12 (t, $J=8,4Hz$, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H).

Exemplo 131: Síntese de 3-endo-{8-[3-(acetilciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il}benzamida

10 A uma solução sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[3-(ciclohexilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol) em DCM (0,2 mL) adicionou-se DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmol) seguido por anicrido acético (7,65 mg, 0,075 mmol). Trinta minutos
15 depois, a reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em etanol (0,4 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (12,6 mg, 0,30 mmol) em água (0,4 mL) por cerca de 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura de 50% de ácido
20 acético em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de TFA (26,7 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_2$, 426,30; encontrado 426,2.

Exemplo 132: Síntese de 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-metanosulfonil-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il}benzamida

A uma solução de ácido metanosulfonil acético (20,7 mg, 0,15 mmol) em DMF (0,2 mL) adicionou-se *N,N*-carbonildiimidazol (24,3mg, 0,15 mmol) à temperatura
30 ambiente.

Trinta minutos depois, adicionou-se à mistura agitada DIPEA (25,8 mg, 0,20 mmol) e sal de *bis*-TFA de 3-endo-{8-[3-(ciclohexilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzamida (30,0 mg, 0,05 mmol). A mistura de reação
 5 resultante foi então aquecida a 65°C por 3 h, concentrada, dissolvida em 50% de acaca em água (1,5 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de TFA (16,0 mg).
 (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₃O₄S, 504,28; encontrado
 10 504,2.

Exemplo 133: Síntese de 3-endo-(8-{3-[benzil-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il)-benzamida

Utilizando-se o processo do Exemplo 130, sal de *bis*-
 15 TFA de 3-endo-[8-(3-benzilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida (100 mg, 0,165 mmol) foi reagido com cloreto de acetoxiacetila (24,5 mg, 0,18 mmol) para fornecer o sal de TFA do composto título (22,6 mg). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,08(s, 1H), 7,77-7,81(m, 2H),
 20 7,51(t, J=7,6, 8,0Hz, 1H), 7,31-7,46(m, 5H), (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃, 436,25; encontrado 436,4.

Exemplo 134: Síntese de 3-endo-(8-{3-[benzil-((S)-2-hidroxiopionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il)benzamida

25 a. Preparação de éster terc-butílico de ácido benzil-(3-hidroxiopropil)-carbâmico

A uma mistura de 3-benzilamino-1-propanol, sal de HCl (2,0 g, 9,9 mmol) em DCM (49,0 mL) a 0°C adicionou-se DIPEA (1,72 mL, 9,9 mmol), seguido por uma solução de dicarbonato
 30 de di-terc-butila (1,94 g, 8,91 mmol) em DCM (20,0 mL).

Após ser agitada por 3 h a 0°C, a mistura de reação foi lavada sequencialmente com HCl a 1N (2 x 10,0 mL), bicarbonato de sódio saturado (10,0 mL) e solução salina (10,0 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado (2,22 g). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,20-7,39 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 1,61 (brs, 2H), 1,44 (s, 9H).

b. Preparação de éster terc-butílico de ácido benzil-(3-oxo-propil)-carbâmico

À solução do produto da etapa anterior (2,22 g, 7,38 mmol) em DCM (37,0 mL) a 0°C, adicionou-se DIPEA (2,38 g, 18,45 mmol), seguido por DMSO (0,86 g, 11,07 mmol) e complexo de trióxido de enxofre-piridina (2,93 g, 18,45 mmol). Após ser agitada por 30 minutos a 0°C, a mistura de reação foi diluída com DCM (20,0 mL) e lavada sequencialmente com HCl a 1N (10,0 mL), bicarbonato de sódio saturado (10,0 mL) e solução salina (10,0 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado que foi adicionalmente purificado por cromatografia de fase normal para fornecer o composto título como um óleo incolor (1,54 g). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 9,73 (s, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,51 (brs, 2H), 2,65 (brs, 2H), 1,46 (s, 9H).

c. Preparação de 3-endo-[8-(3-benzilamino-propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (972,6 mg, 3,25 mmol) em DCM (16,0 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (747,5 mg, 3,25 mmol) seguido por triacetoxiborohidreto de

sódio (826,6 mg, 3,9 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos antes de ser diluída com DCM (40,0 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (20,0 mL) seguida por solução salina (20,0 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer um óleo amarelado. O redísuo oleoso foi tratado com uma mistura de TFA (5,0 mL) e DCM (5,0 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. Ele foi então concentrado e o resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura de água (4,0 mL) e acetonitrila (3,0 mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de *bis*-TFA. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 6H), 4,27 (6, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,35-3,38 (1H obscuro, sobrepõe-se parcialmente ao solvente), 3,20 (t, J=8,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₃O, 378,25; encontrado 378,4.

d. Síntese de 3-endo-(8-{3-[benzil-((S))-2-hidroxi-propionil]amino}propyl)-8-[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (30,0 mg, 0,06 mmol) em DCM (0,5 mL), adicionou-se DIPEA (32,4 mg, 0,24 mmol) seguido por cloreto de acetoxiacetila (9,8 mg, 0,072 mmol) à temperatura ambiente. A reação completou-se imediatamente. Após a concentração, o resíduo resultante foi novamente dissolvido em metanol (0,5 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (15,1 mg, 0,36 mmol) durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 50% de ácido acético em água (1,5

mL), filtrada e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para fornecer o composto título como seu sal de TFA (23,4 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3$, 450,27; encontrado 450,4.

5 **Exemplos 135-199**

Utilizando processos descritos nos exemplos acima, os compostos adicionais que seguem foram preparados pela reação do intermediário correspondente da fórmula (II) com um cloreto de ácido adequado, ácido carboxílico ou reagente carboxilado conforme descrito no Esquema A (i), seguido, em
10 exemplos específicos, por uma etapa de *N*-alquilação. Os intermediários da fórmula (II) foram preparados pela reação de um aldeído da fórmula (IV) com uma azabicyclooctilbenzamida de acordo com o processo do
15 Exemplo 134 (c), conforme descrito no Esquema B. Os aldeídos da fórmula (IV) foram separados utilizando-se o processo geral descrito no Esquema F, conforme descrito, por exemplo, no Exemplo 134 (a) e (b).

Exemplo 135: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(*S*)-2,3-dihidroxipropionil)fenetilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_4$,
20 466,27; encontrado 466,4.

Exemplo 136: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-metanosulfonilacetil)fenetilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_4S$,
25 498,23; encontrado 498,4.

Exemplo 137: sal de TFA de éster (benzil-{2-[3-endo-(3-hidroxifenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]etil}carbamoyl)metílico de ácido acético $[M+H]^+$ calculado para
30 $C_{26}H_{32}N_2O_4$, 437,24; encontrado 437,4.

Exemplo 138: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-((S)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,72 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 4,10 (brs, 2H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,31-3,34 (1H obscuro, sobrepõe-se parcialmente ao solvente), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,64 (brs, 4H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H); (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$, 452,25; encontrado 452,2.

Exemplo 139: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-((S)-2,3-dihidroxipropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$, 466,26; encontrado 466,4.

Exemplo 140: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-((R)-2,3-dihidroxipropionil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$, 466,26; encontrado 466,4.

Exemplo 141: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-(2,3-dihidroxibutiril)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$, 480,28; encontrado 480,4.

Exemplo 142: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-(2-metanosulfonilacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,04 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,48 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99&3,92 (dois conjuntos de brs, 2H), 3,61 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,53-2,72 (m, 4H), 1,96-2,11 (m, 4H), 1,74-1,80 (m, 2H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$

calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_4S$, 498,23; encontrado 498,2.

Exemplo 143: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]propil}-8-

5 azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{37}N_3O_3$, 464,28; encontrado 464,4.

Exemplo 144: sal de TFA de 3-endo-(8-{3-[benzil-(2,2-dimetilpropionil)amino]propil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{39}N_3O_2$, 462,30; encontrado 462,4.

10 **Exemplo 145:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{41}F_2N_3O_4$, 522,31; encontrado 522,2.

15 **Exemplo 146:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{37}F_2N_3O_4$, 494,28; encontrado 494,4.

20 **Exemplo 147:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((R)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{37}F_2N_3O_4$, 494,28; encontrado 494,4.

25 **Exemplo 148:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,06(s, 1H), 7,79(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,75(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51(dd, $J=7,6$, 8,0Hz, 1H), 4,51(s, 2H), 4,18(m deformado, 2H),
30

3,89 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,48 (d, J=7,2Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,65-2,68 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 7H), 1,36-1,45 (m, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₄S, 526,25; encontrado 526,4.

5 **Exemplo 149:** sal de bis-TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-
hidroxibutiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₄F₂N₄O₃, 535,34; encontrado 535,4.

10 **Exemplo 150:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxi-
hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,49 (dd, J=7,6Hz, 1H), 4,64 (q, J=6,0Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H),
15 3,72-3,86 (m, 1H), 3,32-3,46 (m obscuro, 3H, sobrepõe-se parcialmente ao solvente), 3,18 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,64-2,67 (m, 4H), 2,11-2,16 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 7H), 1,37-1,43 (m, 5H); (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₇F₂N₃O₃, 478,28;
20 encontrado 478,4.

Exemplo 151: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxi-
hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈FN₃O₄,
25 476,28; encontrado 476,4.

Exemplo 152: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆FN₃O₃, 446,27; encontrado 446,4.

30 **Exemplo 153:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-

[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_4$, 472,31; encontrado 472,4.

5 **Exemplo 154:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxi-*propionil*)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{37}N_3O_4$, 444,28; encontrado 444,4.

10 **Exemplo 155:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-((*R*)-2,3-dihidroxi-*propionil*)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{37}N_3O_4$, 444,28; encontrado 444,4.

15 **Exemplo 156:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{37}N_3O_4S$, 476,25; encontrado 476,2.

20 **Exemplo 157:** 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida; $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_3$, 414,27; encontrado 414,4.

25 **Exemplo 158:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclobutilmetil-(3-hidroximetil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_4$, 458,29; encontrado 458,4.

Exemplo 159: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclobutilmetil-((*R*)-2,3-dihidroxi-*propionil*)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_4$, 430,26; encontrado 430,4.

30 **Exemplo 160:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-

[ciclobutilmetil-((R)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_4$, 430,26; encontrado 430,4.

Exemplo 161: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_4S$, 462,23; encontrado 462,2.

Exemplo 162: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-metanosulfonil-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida; $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_4S$, 490,27; encontrado 490,2.

Exemplo 163: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclobutilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3$, 400,25; encontrado 400,4.

Exemplo 164: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclobutilmetil-((S)-2-hidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_3$, 414,27; encontrado 414,4.

Exemplo 165: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_4S$, 484,22; encontrado 484,2.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 6H), 4,80 (s, 2H), 4,57 (s, 2H) 4,07 (brs, 2H), 3,80 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (oscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,25 (s, 3H), 3,08 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2,61-2,60 (m, 4H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H).

Exemplo 166: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3$, 450,27; encontrado 450,2.

5 **Exemplo 167:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-((S)-2-hidroxi-1-oxopropil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_3$, 436,25; encontrado 436,5; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 6H), 4,83-
10 4,71 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,03 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

Exemplo 168: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-
15 benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{37}N_3O_2$, 448,29; encontrado 448.

Exemplo 169: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-metanosulfonilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_3O_3S$, 442,21;
20 encontrado 442,2.

Exemplo 170: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-metoxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_3$, 436,25; encontrado 436,5.

25 **Exemplo 171:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M + H^+]$ calculado para $C_{28}H_{37}N_3O_3$, 464,28; encontrado 464,2.

Exemplo 172: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(1-
30 hidroxiciclopropanocarbonil)amino]etil}-8-

azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_3$, 448,25; encontrado 448,3.

Exemplo 173: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-(2-cianoacetil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-

5 benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_2$, 431,24; encontrado 431,5.

Exemplo 174: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-((*R*)-3-hidroxi-(*S*)-hidroxibutiril)amino]etil}-8-

10 azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_4$, 466,26; encontrado 466,4.

Exemplo 175: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[benzil-((*R*)-2,3-dihidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_4$, 452,25; encontrado 452,2.

15 **Exemplo 176:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxiopropionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{37}N_3O_3$, 428,28; encontrado 428,4.

Exemplo 177: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_3$, 456,31; encontrado 456,5.

Exemplo 178: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(*trans*-4-hidroxicciclohexanocarbonil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{43}N_3O_3$, 482,33; encontrado 482,5.

Exemplo 179: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-

30

azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺
calculado para C₂₇H₄₁N₃O, 440,32; encontrado 440,4.

Exemplo 180: sal de TFA de 3-endo-{8-[2-(coclopentilmetil-metanosulfonilamino)etil]-8-

5 azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺
calculado para C₂₃H₃₅N₃O₃S, 434,24; encontrado 434,2.

Exemplo 181: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(4-trifluorometilbenzil)amino]etil}-8-

10 azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺
calculado para C₂₆H₃₀F₃N₃O₃, 490,22; encontrado 490,4.

Exemplo 182: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(4-trifluorometilbenzil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino]etil}-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado
para C₂₆H₃₃F₃N₄O₃S, 539,22; encontrado 539,5.

15 **Exemplo 183:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-metanosulfonilacetil)-(4-trifluorometilbenzil)amino]etil}-
8- azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺
calculado para C₂₇H₃₂F₃N₃O₄S, 552,21; encontrado 552,4.; ¹H
NMR (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m,
20 4H), 7,56-7,54 (m, 3H) 4,94 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,12
(br s, 2H), 3,80 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H,
sobrepe-se ao solvente), 3,26 (s, 3H), 3,17 (t, J=5,6 Hz,
2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,84-1,81 (m,
2H).

25 **Exemplo 184:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[4-fluorobenzil)-(2-metanosulfonilacetil]amino]etil}-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado
para C₂₆H₃₂FN₃O₄S, 502,21; encontrado 502,4.; ¹H NMR (CD₃OD,
400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,46 (t,
30 J= 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,15 (t, J=8,8 Hz, 2H),

4,79 (s, 2H) 4,10 (br s, 2H), 3,78 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,25 (s, 3H), 3,11 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,61-2,60 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H).

5 **Exemplo 185:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[4-fluorobenzil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀FN₃O₃, 440,23; encontrado 440,4.

10 **Exemplo 186:** sal de TFA de 3-endo-(8-(2-((4-fluorometilbenzil)(N,N-dimetilsulfamoyl)amino)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₃FN₄O₃S, 489,23; encontrado 489,5.

15 **Exemplo 187:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[[2-(3-fluorofenil)etil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₃, 454,24; encontrado 454,2.

20 **Exemplo 188:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂FN₃O₃, 454,24; encontrado 454,4; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,47 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,13 (br s, 2H) 4,08 (s, 2H), 3,78 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,17 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H).

30 **Exemplo 189:** sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): [M+H]⁺

calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_3O_4S$, 516,23; encontrado 516,4.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,19 (s, 3H), 3,16 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).

Exemplo 190: sal de TFA de 3-endo-[8-(2-{(2-hidroxiacetil)-[2-(4-hidroxifenil)etil]amino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_4$, 452,25; encontrado 452,2.

Exemplo 191: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_5S$, 514,23; encontrado 514,3.

Exemplo 192: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(3-fluorobenzil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{30}FN_3O_3$, 440,23; encontrado 440,4.; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,75 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,12 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,64-2,62 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H).

Exemplo 193: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(3-fluorobenzil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_4S$, 502,21; encontrado 502,4.; ^1H NMR (CD_3OD ,

400 MHz) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 4,8-4,9 (obscuro, 2H, sobrepõe-se ao solvente), 4,56 (s, 2H) 4,10 (br s, 2H), 3,80 (t, J=5,6Hz, 2H), 3-4-3,3 (obscuro, 1H, sobrepõe-se ao solvente), 3,25 (s, 3H), 3,13 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).

Exemplo 194: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2,2-difluoro-2-feniletil)-((S)-2,3-dihidroxi-
propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-
il)benzamida (m/z): $[M + H]^+$ calculado para $C_{27}H_{33}F_2N_3O_4$,
502,24; encontrado 502,4.

Exemplo 195: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-metanosulfonilacetil)-(4-metil-ciclohexilmetil)amino]etil}-
8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$
calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_4S$, 504,28; encontrado 504,4.

Exemplo 196: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(S)-2,3-dihidroxi-
propionil)-(4-metil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-
azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$
calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_4$, 472,31; encontrado 472,4.

Exemplo 197: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(4-trifluorometil-
ciclohexylmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{36}F_3N_3O_3$, 496,27;
encontrado 496,4.

Exemplo 198: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(2-metanosulfonilacetil)-(4-trifluorometil-
ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-
benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{38}N_3O_4S$, 558,25;
encontrado 558,4.

Exemplo 199: sal de TFA de 3-endo-(8-{2-[(S)-2,3-

dihidroxipropionil)-(4-trifluorometil-ciclohexilmetil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{38}F_3N_3O_4$, 526,28; encontrado 526,4.

5 **Exemplo 200: Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida**

a. Preparação de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de lítio

10 A uma solução de éster metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (5,0 g, 31,25 mmol) em MeOHF (32,0 mL) à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (1,31 g, 31,25 mmol) em água (10,0 mL). A mistura resultante foi agitada
15 por 30 minutos antes de ser concentrada. O sólido branco resultante foi adicionalmente seco sob vácuo para fornecer o composto título (4,59 g).

b. Preparação de {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}ciclohexilmetil-amida de
20 ácido (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico

3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzamida (600 mg, 1,6 mmol) foi dissolvida em DMF (5 mL) e (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxilato de lítio (270 mg, 1,78 mmol) foi adicionado
25 como um sólido. A solução foi agitada à temperatura ambiente até o sólido dissolver, então HATU (687 mg, 1,78 mmol) foi adicionado como um sólido. A solução amarelo-clara foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etila (100 mL). A solução
30 orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso

saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em vácuo para produzir o composto título (781 mg) como um óleo amarelo bruto.

5 c. Síntese de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((R)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

O produto bruto da etapa anterior foi dissolvido em acetonitrila (10 mL) e HCl a 1 N (aquoso) (10 mL) foi
10 adicionado. A solução amarela foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, então a reação foi concentrada sob vácuo. O material bruto foi dissolvido em acetonitrila/água/TFA e purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título como um pó branco (386 mg, 99,4% puro),
15 (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_4$, 458,30; encontrado 458,4.

Exemplo 201: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida
20

a. Preparação de (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)metanol

A uma solução agitada de ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopentanocarboxílico (500 mg, 3,5 mmol) em THF
25 (25 mL) adicionou-se complexo de dimetilsulfeto borano 2,0 M em THF (1,8 mL, 3,5 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida e agitada a 50°C por 3 h. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e metanol (10 mL) foi cuidadosamente adicionado. A mistura de reação foi concentrada e filtrada.
30 O filtrado foi concentrado para fornecer o intermediário

título como um óleo (250 mg, 56%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 4,16 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J=4,5$, 7,5 Hz, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H).

b. Preparação de 2,2,3,3,-tetrametil-
5 ciclopropanocarbaldeído

A uma solução agitada do produto da etapa anterior e DIPEA (680 μL , 4,0 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se uma solução de complexo de trióxido de enxofre-piridina (620 mg, 3,9 mmol) em DMSO (5 mL) a -20°C . Após 2 h, a reação
10 foi aquecida à temperatura ambiente, diluída com DCM (20 mL) e lavada com HCl a 1,0 N (25 mL) e água (25 mL). Os orgânicos foram separados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel para fornecer o
15 intermediário título (45 mg, 18%).

c. Preparação de éster benzílico de ácido (2-
hidroxietil)carbâmico

A uma solução agitada de etanolamina (4,0 g, 66 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se cloroformato de benzila (4,6 mL, 33 mmol) a 0°C . Após 1 h, a mistura de reação foi aquecida
20 à temperatura ambiente é lavada com HCl a 1,0 N (40 mL) e água (40 mL). Os orgânicos foram separados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. A uma solução do produto bruto em acetato de etila (30 mL)
25 adicionou-se hexanos (30 mL). Os cristais resultantes foram filtrados e secos para fornecer o intermediário título como um sólido granco (4,5 g, 70%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,4-7,29 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,64 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,38 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=6,0$ Hz, 2H).

30 d. Preparação de éster benzílico de ácido (2-oxo-

etil)carbâmico

A uma solução agitada éster benzílico de ácido (2-hidroxietil)carbâmico (1,0 g, 5,1 mmol) e DIPEA (1,78 mL, 10,2 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se uma solução de
 5 complexo de trióxido de enxofre-piridina (1,63 g, 10,2 mmol) em DMSO (15 mL) a -20°C. Após 1 h, a reação foi aquecida à temperatura ambiente, diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com HCl a 1,0 N (50 mL) e salmoura. Os orgânicos forma separados, secos com sulfato de sódio
 10 anidro, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de sílica gel para fornecer o intermediário título (810 mg, 82%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,5 (s, 1H) 7,4-7,2 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,9-3,3 (br, 1H).

15 e. Preparação de éster benzílico de ácido {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il] etil}
carbâmico

Uma suspensão de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida e éster benzílico de ácido (2-oxo-etil)carbâmico
 20 (0,99 g, 6,2 mmol) em DCM (20 mL) foi sonicada por 5 minutos. À suspensão agitada adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (1,3 g, 6,1 mmol). Após agitação por 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada. A mistura de reação bruta foi diluída com
 25 acetato de etila (50 mL) e lavada com NaOH a 1,0 N (50 mL) e água (50 mL). Os orgânicos forma separados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de sílica gel para fornecer o intermediário título (1,4 g, 57%). (m/z): [M+H]⁺ calculado
 30 para C₂₄H₂₉N₃O₃, 408,22; encontrado 408,5.

f. Preparação de 3-endo-[8-(2-aminoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzamida

Uma solução do produto da etapa anterior (1,4 g, 3,4 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada ao hidróxido de paládio em carbono (50% de água, 20% Pd em base seca, 140 mg). A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A solução foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer um óleo (1,0 g), o qual foi utilizado diretamente na próxima etapa, (m/z):

10 $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}N_3O$, 274,19; encontrado 274,5.

g. Preparação de 3-endo-(8-{2-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (100 mg, 0,37 mmol) e o produto da etapa (b) (45 mg, 0,37 mmol) em diclorometano (2 mL) e metanol (0,2 mL) adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (93 mg, 0,44 mmol). Após agitação por 1 h, a mistura de reação foi concentrada. A mistura de reação bruta foi diluída com acetato de etila

20 (20 mL) e lavada com NaOH a 1,0 N (20 mL). Os orgânicos foram separados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. O produto bruto foi utilizado diretamente na próxima etapa, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{37}N_3O$, 384,30; encontrado 384,3.

25 h. Síntese de 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A uma solução do produto da etapa anterior (0,366 mmol) em DCM (2 mL), adicionou-se cloreto de acetoxiacetila

30 (50 μ L, 0,44 mmol). Após 1 h, a mistura de reação foi

concentrada e o óleo bruto resultante foi agitado em metanol (2,0 mL) e NaOH a 6,0 N (35 µL) durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título
5 (30,9 mg). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₉N₃O₃, 442,30; encontrado 442,4.

Exemplos 202 a 203

Intermediários para os Exemplos 202 e 203 foram preparados como segue: A uma solução de éster etílico de
10 ácido 4-hidroxíciclohexanocarboxílico como uma mistura de isômeros *cis* e *trans* (8,7 g, 50,51 mmol) em THF (300 mL) a 0°C adicionou-se imidazol (4,8 g, 70,72 mmol), DMAP (20% em mol, 1,23 g, 10,10 mmol,) e dimetilclorosilano de *terc*-butila (9,1 g, 60,61 mmol). A mistura de reação foi
15 aquecida à temperatura ambiente, agitada durante a noite e diluída com acetato de etila e cloreto de amônia aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi
20 removido e o óleo bruto foi filtrado através de sílica gel e o solvente removido para fornecer éster etílico de ácido 4-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)ciclohexanocarboxílico (11,1 g, 77%) como uma mistura de diastereômeros.

A uma solução do produto da etapa anterior (11,1 g,
25 38,7 mmol) em MTBE (150 mL) e metanol (2,35 mL, 58,11 mmol) adicionou-se borohidreto de lítio (1,27 g, 58,11 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 2 h, resfriada à temperatura ambiente e temperada com metanol. A solução foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de
30 sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre sulfato de

magnésio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o [4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol bruto como uma mistura de diastereômeros. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (10% a 40% acetato de etila/hexanos) para separar os diastereômeros *cis* e *trans*. Ponto superior (isômero *cis*) dados ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 3,91-3,95 (m, 1H), 3,31-3,32 (d, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 7H), 0,85-0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). Ponto inferior (isômero *trans*) dados ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 3,49-3,53 (m, 1H), 3,27-3,28 (d, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,28-1,36 (m, 1H), 1,18-1,26 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,82-0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Exemplo 202: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*trans*-4-hidroxíciclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparação de éster *trans*-4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-ciclohexilmetílico de ácido tolueno-4-sulfônico

A uma solução de *trans*-[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol (555 mg, 2,24 mmol) em DCM (20 mL) a 0°C adicionou-se DIPEA (0,59 mL, 3,37 mmol), DMAP (20% em mol, 54 mg) e cloreto de *p*-tolueno-sulfonila (570 mg, 2,68 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, adicionou-se DABCO (250 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite. A solução foi diluída com DCM, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo

para fornecer o intermediário título. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7,75-7,77 (d, 2H), 7,40-7,42 (d, 2H), 3,80-3,81 (d, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H) 1,78-1,82 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H),
 5 1,15-1,21 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 2H), 0,85-0,90 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

b. Preparação de 2-{[trans-4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]amino}-etanol

A uma solução de éster *trans*-4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetílico de ácido tolueno-
 10 4-sulfônico (600 mg, 1,50 mmol) em acetonitrila (15 mL) adicionou-se etanolamina (2,0 mL, 25 eq.). A solução foi aquecida a 50°C durante a noite. A reação foi diluída com DCM (200 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso
 15 saturado e salmoura, e seca sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido para fornecer o intermediário título bruto (0,44 g) como um óleo amarelo. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NSiO}_2$, 288,3; encontrado 288,2.

c. Preparação de éster *terc*-butílico do ácido [trans-4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-(2-hidroxi-etil)carbâmico

A uma solução do produto da etapa anterior (0,44 g, 1,50 mmol) em DCM (30 mL), adicionou-se dicarbonato de di-*terc*-butila (324 mg, 1,48 mmol). A mistura de reação foi
 25 agitada à temperatura ambiente por 2 h, diluída com DCM (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido para fornecer o intermediário título (0,496 g) como um óleo amarelo.

30 d. Preparação de éster *terc*-butílico do ácido [trans-

4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-(2-oxo-
etil)carbâmico

A uma solução do produto da etapa anterior (496 mg, 1,27 mmol) em DCM (20 mL) a -15°C, adicionou-se DMSO (12,7 mmol, 0,905 mL) e DIPEA (1,103 mL, 6,35 mmol). Esta mistura foi agitada por 10 minutos e o complexo de piridina-trióxido de enxofre (1,01 g, 6,35 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 1 h, aquecida à temperatura ambiente, diluída com DCM (50 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título (480 mg) como um óleo amarelo.

e. Preparação de éster terc-butílico do ácido [trans-
4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexilmetil]-{2-[3-endo-
(3-carbamoilfenil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il] -etil}
carbâmico

A uma solução do produto da etapa anterior (480 mg, 1,24 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se 3-endo-(8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (343 mg, 1,48 mL). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, então triacetoxiborohidreto de sódio (525 mg, 2,48 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, diluída com DCM (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título bruto (700 mg, 94%) como um sólido amarelo moído. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₅₈N₃SiO₄, 600,4; encontrado 600,6.

f. Preparação de 3-endo-(8-{2-[(trans-4-

hidroxíciclohexilmetil)amino]-etil} -8- azabíciclo [3.2.1]
oct-3-il)-benzamida

O produto da etapa anterior (700 mg, 1,16 mmol) foi dissolvido em DCM (15 mL) e adicionou-se ácido trifluoroacético (7 mL). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e então diluída com DCM (100 mL) e NaOH a 1 N (100 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título bruto (425 mg, 94% de rendimento), (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₆N₃O₂, 386,3; encontrado 386,5.

g. Preparação de {2-[3-endo-(3-carbamoilfenil)-8-azabíciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-(trans-4-hidroxíciclohexilmetil)amida de ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico

A uma solução do produto da etapa anterior (425 mg, 1,10 mmol) em DMF (15 mL) adicionou-se (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxilato de lítio (0,19 g., 1,21 mmol) e HATU (0,46 g, 1,21 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída com DCM (100 mL), lavada com água, 1:1 de água:bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então seca sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título bruto como um óleo amarelo. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₄₃N₃O₅, 514,3; encontrado 514,5.

h. Síntese de 3-endo-(8-{2-[(trans-4-hidroxíciclohexilmetil)-((S)-2,3-dihidroxipropionil)amino]-etil}-8- azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida

O produto da etapa anterior foi dissolvido em acetonitrila (15 mL) e HCl a 1 N (15 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (200 mL) e NaOH a 1 N (150 mL). A
 5 camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo e o material bruto foi purificado por HPLC preparativo para fornecer o sal de TFA do composto título
 10 (45 mg) como um pó branco, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_2O_5$, 474,29; encontrado 474,4. ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,00-8,02 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,40- 7,45 (t, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H) 3,65-3,79 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,05-2,19 (m,
 15 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,40-1,85 (m, 4H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,01-1,20 (m, 2H).

Exemplo 203: Síntese de 3-endo-(8-{2-[(*cis*-4-hidrox ciclohexilmetil)-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

20 Seguindo o procedimento do Exemplo 202, utilizando o isômero *cis* correspondente, *cis*-[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]metanol na etapa a, o composto título foi preparado, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{39}N_2O_5$, 474,29; encontrado 474,4. ^1H -NMR (300 MHz,
 25 CD_3OD): 8,00-8,02 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,40-7,50 (t, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H) 3,65-3,79 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 1,40-1,85 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 4H).

Exemplo 204: Síntese de ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((*S*)-2,3-dihidroxipropionil)amino]etil} -
 30

8- azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)benzóico**a. Preparação de éster metílico de ácido 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzóico**

3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (2,5 g, 9,36 mmol) foi pesada em um frasco de 200 mL e purgada com nitrogênio. Adicionou-se metanol (100 mL) ,seguido por ácido hidrocloreídrico em dioxano (7ml de solução a 4,0 N, 28 mmol). A solução foi aquecida até refluxo e agitada durante a noite. O metanol foi removido através de evaporação e a mistura de reação foi diluída com DCM (200 mL) e NaOH 1 N (150 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido e o resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativo. Frações puras foram combinadas para fornecerem o intermediário título (1,66 g) como um pó branco, (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}NO_2$, 246; encontrado 246,3.

b. Preparação de éster metílico do ácido 3-endo-{8-[2-(benziloxicarbonil-ciclohexilmetilamino) etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}benzóico

A uma solução do produto da etapa anterior (1,66 g, 4,61 mmol) em DCM (20 mL) e metanol (20 mL) adicionou-se éster benzílico de ácido ciclohexilmetil-(2-oxoetil)-carbâmico (1,27 g, 4,61 mmol). A mistura de reação foi agitada por 20 minutos, então triacetoxiborohidreto de sódio (1,95 g, 9,22 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 h, então diluída com DCM (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em

vácuo para fornecer o intermediário título (2,65 g, rendimento >100%) como um sólido amarelo moído que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

c. Preparação de éster metílico do ácido 3-endo-{8-[2-(ciclohexilmetilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzóico

A uma solução do produto da etapa anterior (2,65 g) em etanol (20 mL) e HCl aquoso a 1 N (10 mL) adicionou-se paládio ou carbono (10% em peso, 270 mg). A reação foi purgada com gás hidrogênio e agitada sob hidrogênio durante a noite. O catalisador foi removido através de filtração e a reação foi diluída com DCM (200 mL) e NaOH 1 N (150 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido para fornecer o intermediário título (2,0 g) como um óleo amarelo ceroso. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{36}N_2O_2$, 385,3; encontrado 385,5.

d. Preparação de éster metílico do ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]benzóico

A uma solução do produto da etapa anterior (2,0g, 5,2 mmol) em DMF (35 mL) adicionou-se (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxilato de lítio (0,72 g., 5,7 mmol) e HATU (2,18 g, 5,7 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, e então diluída com DCM (100 mL), lavada com água, 1:1 de água:bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então seca sobre carbonato de potássio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título bruto como um óleo

marrom foi utilizado diretamente na próxima etapa.

e. Preparação de éster metílico do ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-
propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzóico

5 O produto da etapa anterior foi dissolvido em acetonitrila (15 mL) e HCl a 1 N (15 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (200 mL) e NaOH a 1 N (150 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL) e as camadas
10 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o intermediário título (2,2 g) como um óleo amarelo. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₀N₂O₅, 473,3; encontrado 473,3.

15 f. Síntese de ácido 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-
propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzóico

À solução do produto da etapa anterior (2,2 g, 5,2 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se solução de hidróxido de
20 lítio (1,31 g, 31,2 mmol) em água (5 mL). A solução foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Quando a hidrólise do éster foi completada, o THF foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo. Frações puras foram combinadas para fornecerem o
25 intermediário título (0,32 g) como um pó branco, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₂O₅, 459,28; encontrado 459,5.

Ensaio 1 Ensaio de Ligação de Radiligante em Receptores Opióides Mu Humano, Delta Humano e Kappa de Porquinos da Índia

30 a. Preparação da Membrana

Células de CHO-K1 (Ovário de Hamster Chinês) transfectadas de forma estável com opióide mu humano ou com cDNA do receptor kappa do porquinho da Índia foram desenvolvidas em meio consistindo de meio Ham's-F12 suplementado com FBS 10%, 100 unidades/mL de penicilina - 100 µg/mL de estreptomicina e 800 µg/mL de Geneticina em uma incubadora umidificada com CO₂ a 5% a 37°C. Os níveis de expressão do Receptor (B_{max} aprox. 2,0 e aprox. 0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) foram determinados utilizando-se [³H]-Diprenorfina (Atividade específica aprox. 50 a 55 Ci/mmol) em um ensaio de ligação radioligante de membrana.

As células foram desenvolvidas até 80-95% de confluência (< 25 passagens de subcultura). Para a passagem de linha celular, a monocamada celular foi incubada por 5 minutos à temperatura ambiente e colhida por agitação mecânica em 10 mL de PBS suplementado com EDTA a 5 mM. Após a ressuspensão, as células foram transferidas até um meio de crescimento fresco de 40 mL para centrifugação por 5 minutos a 1.000 RPM e novamente suspensas em meio de crescimento fresco na razão de separação apropriada.

Para a preparação da membrana, as células foram colhidas por agitação mecânica leve, com EDTA a 5 mM em PBS seguida por centrifugação (2.500 g por 5 minutos). As pelotas foram novamente suspensas em Tampão de Ensaio (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfônico, *N*-(2-hidroxietil)piperazina-*N'*-(2-ácido etanosulfônico) a 50 mM (HEPES)), pH 7,4 e homogeneizado com um disruptor Polytron em gelo. Os homogenatos resultantes foram centrifugados (1.200 g por 5 minutos), as pelotas foram descartadas e o

sobrenadante foi centrifugado (40.000 g or 20 minutos). As pelotas foram lavadas uma vez por ressuspensão em Tampão de Ensaio, seguido por uma centrifugação adicional (40.000 g por 20 minutos). As pelotas finais foram ressuspensas em Tampão de Ensaio (equivalente a 1 frasco T-225/1 mL de tampão de ensaio). A concentração de proteína foi determinada utilizando-se um Kit de Ensaio de Proteína Bio- (R) Bradford e as membranas foram armazenadas em alíquotas congeladas a -80°C , até solicitadas.

10 Membranas de receptor opióide delta humano (hDOP) foram adquiridas de Perkin Elmer. O K_d e $B_{\max}$ relatados para estas membranas, determinados pelas análises de saturação em ensaios de ligação de radioligante [^3H]-Natrindol, foram de 0,14 nM ($pK_d = 9,85$) e 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. A concentração de proteína foi determinada utilizando-se um kit de Ensaio de Proteína "Bio-Rad Bradford". As membranas foram armazenadas congeladas em alíquotas a -80°C .

b. Ensaio de Ligação de Radioligante

20 Ensaio de ligação de radioligante foram executados em uma placa de ensaio de polipropileno de 96 cavidades profundas de 1,1 mL Axygen em um volume de ensaio total de 200 μL contendo a quantidade apropriada de proteína (aprox. 3, aprox. 2 e aprox. 20 μg para mu, delta e kappa, respectivamente) em Tampão de Ensaio, suplementado com 0,025% de albumina de soro bovino (BSA). Os estudos de ligação de saturação para determinação de valores de K_d do radioligante foram executados usando-se [^3H]-Diprenorfina a 8 a 12 concentrações diferentes variando de 0,001 nM a 5 nM. Os ensaios de deslocamento para determinação dos

25
30

valores de pK_i dos compostos foram executados com [^3H]-Diprenorfina a 0,5, 1,2 e 0,7 nM para μ , δ e κ , respectivamente, e onze concentrações de composto variando de 10 pM a 100 μ M.

5 Os dados de ligação foram analisados por análise de regressão não linear com o pacote de software GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando-se o modelo de 3 parâmetros para competição de sítio único. O mínimo da curva foi fixado ao valor para ligação
10 não específica, conforme determinado na presença de naloxona 10 μ M. Os valores de K_i para os compostos de teste foram calculados, em Prism, a partir de valores de IC_{50} de melhor ajuste, e o valor de K_d do radioligante, usando-se a equação de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$) onde $[L]$ = a
15 concentração de [^3H]-Diprenorfina. Os resultados são expressos como o logarítmico decádico negativo dos valores de K_i , pK_i .

Os compostos de teste que possuem um valor de pK_i maior nestes ensaios, possuem uma maior afinidade de
20 ligação para o receptor opióide μ , δ ou κ . Os compostos dos Exemplos 1 a 204 foram testados nestes ensaios. Com exceção do composto do Exemplo 204, que demonstrou ligação no receptor μ no nível micromolar, todos os compostos possuíam um valor de pK_i entre cerca de
25 8,0 a cerca de 10,5 no receptor opióide μ humano. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 46B, 58, 59 e 136, possuíam valores de pK_i de 10,1, 10,0, 9,9, 9,2 e 9,8, respectivamente. Os compostos dos Exemplos 1 a 203 também possuíam valores de pK_i entre cerca de 7,0 e cerca de 10,5
30 nos receptores opióides δ humano e κ de porquinho

da Índia.

Ensaio 2 Ativação mediada por agonista do receptor opióide μ em membranas preparadas a partir de células CHO-K1 expressando o receptor opióide μ humano

5 Neste ensaio, os valores de potência e de atividade intrínseca de compostos de teste foram determinados medindo-se a quantidade GTP-Eu ligado presente após a ativação do receptor em membranas preparadas a partir de células CHO-K1 expressando o receptor opióide μ humano.

10 a. Preparação de Membrana de Receptor Opióide μ

As membranas do receptor opióide μ humano (hMOP) foram preparadas conforme descrito acima ou foram compradas de Perkin Elmer. O pK_d e B_{max} relatados para as membranas compradas determinados pelas análises de saturação em um
15 ensaio de ligação de radioligante [^3H]-Diprenorfina eram de 10,06 e 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. A concentração de proteína foi determinada usando-se um kit Bio-Rad Bradford Protein Assay. As membranas foram armazenadas em alíquotas congeladas $-80^\circ C$ até serem
20 solicitadas. GTP-Eu e GDP liofilizadas foram dedas a 10 μM e 2 mM, respectivamente, em H₂O destilada, então misturadas e permitidas a assentar à temperatura ambiente por 30 minutos antes da transferência a amostras de alíquotas individuais para armazenagem a $-20^\circ C$.

25 b. Ensaio de troca de nucleotídeo GTP-Eu de μ humano

Os ensaios de troca de nucleotídeo GTP-Eu foram executados usando-se o kit de ligação DELPHIA GTP (Perkin/Elmer) em placas de filtro de 96 cavidades Aero de acordo com as especificações do fabricante. As membranas
30 foram preparadas conforme descrito acima e antes do início

do ensaio, alíquotas foram diluídas a uma concentração de 200 µmg/mL em Tampão de Ensaio (50mM HEPES, pH 7,4 a 25°C), foram então homogeneizadas por 10 segundos usando-se o homogeneizador Polytron. Os compostos de teste foram recebido como soluções estoque de 10 mM em DMSO, diluídas a 400 µM em um Tampão de Ensaio contendo 0,1% BSA, e diluições em série (1:5) foram então feitas para gerar dez concentrações do composto variando de 40 pM a 80 µM - GDP e GTP-Eu foram diluídos a 4 µM e 40 nM, respectivamente, no Tampão do Ensaio. O ensaio foi executado em um volume total de 100 µL contendo 5 µg da proteína da membrana, os compostos de teste variando de 10 pM - 20 µM), 1 pM GDP, e 10 nM GTP-Eu diluído em MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM e 0.0125% BSA (concentrações de ensaio finais). Uma curva de resposta de concentração DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol) (variando de 12,8 pM - 1 µM) foi incluída em cada placa.

As placas de ensaio foram preparadas imediatamente antes do ensaio seguir a adição de 25 µL do Tampão de Ensaio, 25 µL do composto de testes e µL de GDP e GTP-Eu. O ensaio foi iniciado pela adição de 25 µL da proteína da membrana e deixou-se em incubação por 30 minutos. As placas de ensaio foram então filtradas com tubulações a vácuo Waters conectadas à fonte de vácuo regulada para 33,86-40,64 kPa e lavadas com Solução GTP Wash à temperatura ambiente (2 x 300 mL) . Os fundos das placas foram raspados para remover o excesso de líquido. As placas foram então imediatamente lidas para determinação se quantidade de GTP-Eu ligado medindo-se Time Resolved Fluorescence (TRF) em um Packard Fusion Plate Reader. Vehicle: DMSO não excede 1% de concentração final do ensaio.

A quantidade de GTP-Eu ligado é proporcional ao grau de ativação dos receptores opióide μ pelos compostos de teste. A atividade intrínseca (IA), expressa como um percentual, foi determinada como a relação da quantidade de GTP-Eu ligado observado para ativação pelo composto de teste e a quantidade observada para a ativação por DAMGO que se presume ser um agonista completo (IA=100). Os compostos dos Exemplos 1 a 204 demonstraram atividades intrínsecas neste ensaio de menos de cerca de 40, tipicamente menor que cerca de 25. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1, 46B, 58, 59, e 136, possuíam valores de 6, -3, -3, -2 e 14, respectivamente. Assim, os compostos da presente invenção mostraram atuar como antagonistas no receptor opióide μ humano.

Ensaio 3: Modelo de Camundongo de Eficácia In Vivo

Nestes ensaios a eficácia dos compostos de teste foi avaliada em um modelo de trânsito gastrointestinal, o que avalia atividade periférica, assim como um modelo de detecção de analgesia utilizando uma chapa quente de roedor, que avalia atividade do sistema nervoso central. A obtenção de resultados destes dois modelos possibilita o cálculo de seletividades periféricas relativas de compostos de teste. Estes estudos foram aprovados pelo "Institutional Animal Care and Use Committee", em Theravance, Inc. e estava de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, publicado pela "National Academy of Sciences" (©1996).

a. Ensaio de Trânsito Intestinal de Camundongo

Compostos de teste foram avaliados no ensaio de trânsito intestinal de camundongo para determinar sua

capacidade de reverter o trânsito gastrointestinal retardado induzido pela morfina. Camundongos ficaram em jejum por até 24 horas antes da administração dos compostos de teste ou veículo por vias intravenosa, subcutânea, 5 intramuscular ou oral de administração a doses variando de 0,001 a cerca de 10 miligramas/kilograma (mg/kg). A administração do composto de teste foi seguida pela administração subcutânea de morfina a uma dose de 3 mg/kg ou veículo. Cinco minutos após a administração da morfina 10 ou veículo, uma farinha de carvão não nutritiva, não passível de absorção foi administrada à força via oral e o animais tiveram livre acesso a água por sessenta minutos durante o experimento. Os animais foram então eutanizados através de asfixia por dióxido de carbono seguida por 15 toractomia e o estômago até o ceco foi cuidadosamente excisado. O estômago estava ligado ao esfíncter esofageal inferior e ao esfíncter pilórico para impedir esvaziamento adicionado no intestino delgado durante o período em que as medições eram feitas. O trânsito intestinal era definido 20 como a distância percorrida pela primeira parte da farinha em relação ao comprimento total do intestino (na junção ileocecal).

b. Ensaio de Chapa Quente de Camundongo

As atividades dos compostos foram investigadas no 25 modelo de chapa quente de camundongo (Letica Scientific Instruments Model # 7406; Panlab, S.L., Barcelona, Spain) para determinação de sua capacidade de reverter a ação mediada centralmente da morfina. Os compostos foram avaliados quanto a sua capacidade de reverter a analgesia 30 induzida pela morfina conforme evidenciado pelos

decréscimos na latência de lambida de pata em relação aos controles de morfina. Os compostos de teste foram administrados de forma intravenosa, subcutânea, intramuscular ou oral em doses variando de 0,1 a 30 mg/kg seguidas por administração subcutânea de morfina a uma dose de 10 mg/kg ou do veículo. Os animais foram então retornados as suas gaiolas pelos trinta minutos restantes do experimento. Os animais foram subsequentemente colocados no aparelho de chapa quente (53°C) e o tempo para que o camundongo lambesse sua pata foi registrado por um observador que não sabia qual era o grupo de tratamento. Aos animais que falharam ao apresentar comportamento de lambida de pata antes de uma interrupção de 35 segundos atribuiu-se automaticamente um tempo de latência de 35 segundos.

c. Análise de dados e resultados

Os dados foram analisados usando-se o pacote GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). As curvas de reversão percentual foram construída por análise de regressão não linear usando-se o modelo de resposta de dose sigmoidal (inclinação variável) e valores de ID₅₀ mais bem ajustados foram calculados. A curva mínima e máxima foram fixadas aos valores de controle de morfina (indicando 0% de reversão) e controle de veículo (indicando 100% de reversão), respectivamente. Os resultados são expressados como ID₅₀, a dose exigida para reversão de 50% dos efeitos de morfina, em miligramas por quilograma. Os compostos selecionados da invenção foram testados neste modelo. Os compostos da invenção administrados subcutaneamente ou oralmente exibiram valores de ED₅₀ no modelo de trânsito

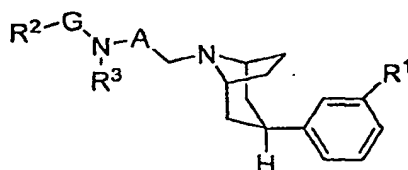
intestinal entre cerca de 0,1 e cerca de 3 mg/kg.

A seletividade periférica foi calculada para cada composto com base no valor de ID_{50} de chapa quente (medida central) dividido pelo valor de ID_{50} do trânsito intestinal
5 (medida periférica). Os compostos da invenção, que são testados nestes ensaios, exibiram seletividades periféricas variando de cerca de 2 vezes a cerca de 500 vezes. Particularmente, os compostos dos Exemplos 46B, 48B, 58, 59 e 63 exibiram seletividades periféricas de 15, 30, 300, 43
10 e 22, respectivamente, seguindo a administração subcutânea e 19, 42, 35, 6 e 22, respectivamente, seguindo a administração oral.

Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência às modalidades específicas desta, deve ser
15 compreendido por aqueles habilitados na técnica que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem se afastar do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular, material,
20 composição de matéria, processo, etapa ou etapas de processo, ao objetivo, espírito e escopo da presente invenção. Todas estas tais modificações são objetivadas para estarem inseridas no escopo das reivindicações em anexo. Adicionalmente, todas as publicações, patentes, e
25 documentos de patente supracitados são incorporados para referência aqui integralmente, ainda que individualmente incorporado para referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula (I):



(I)

Em que R^1 é selecionado entre $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ e $-CH_2OH$;

A é um Alquenil C_{1-4} ;

10 R^2 é um cicloalquil C_{3-12} ou aril C_{6-10} , onde o cicloalquil C_{3-12} e o aril C_{6-10} são, cada um, opcionalmente substituídos com um $-OR^a$, com um ou dois halogênios, com um ou dois alquil substituídos C_{1-3} com dois ou três halogênios; ou com um, dois, três ou quatro alquil C_{1-3} ;

15 G é um Alquenil C_{1-4} ;

R^3 é selecionado entre hidrogênio, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$, e $-S(O)_2NR^aR^b$;

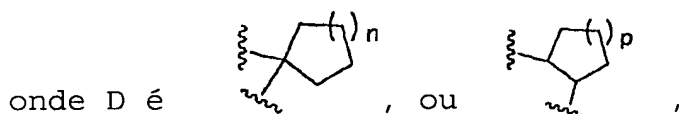
R^4 é um cicloalquil C_{3-6} ou alquil C_{1-6} ,

onde

20 cicloalquil C_{3-6} é opcionalmente substituído com um $-OR^a$, e

alquil C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados entre $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquil C_{3-6} , e

25 fenil; ou com um $-D-(CH_2)_j-R^7$,



j é 1, 2, ou 3, n é 1 ou 2, e p é 1 ou 2,

R^6 é um alquil C_{1-3} , opcionalmente substituído com R^7

30 R^7 é $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, ou $-NHC(O)NR^aR^b$

R^5 é um alquil C_{1-6} , benzo[1.3]dioxol, ou $-(CH_2)_q$ -fenil, onde o fenil é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionado a partir de halogênio, $-OR^a$, alquil C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} , onde o alquil C_{1-3} e o alcóxi C_{1-3} são opcionalmente substituídos com 2 ou 3 halogênios, e

q é 0, 1 ou 2;

R^a e R^b são, cada um, independentemente, hidrogênio ou alquil C_{1-4} , e;

R^c é alquil C_{1-3} ;

sendo que quando R^2 for fenil substituído na posição 4, R^3 não será $-C(O)R^4$, onde R^4 é alquil C_{1-4} substituído com $-C(O)OR^a$;

ou um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^2 é cicloalquil C_{3-12} ou aril C_{6-10} , onde o cicloalquil C_{3-12} e o aril C_{6-10} sejam, cada um, opcionalmente, substituídos com um $-OR^a$, com um ou dois halogênios, ou com um ou dois alquil C_{1-3} opcionalmente substituídos com 2 ou 3 halogênios;

R^3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-C(O)R^4$, e $-C(O)NHR^5$; e

R^4 é cicloalquil C_{3-6} ou alquil C_{1-6} ,

onde o alquil C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou dois $-OR^a$, ou com um substituinte entre $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, cicloalquil C_{3-6} , $-D-(CH_2)_j-R^7$ e fenil, e

R^a e R^b são, cada um, independentemente, hidrogênio ou alquil C_{1-3} .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^1 ser $-OR^a$ ou $-C(O)NR^aR^b$.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^2 ser selecionado a partir de
5 ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil e fenil, onde o ciclohexil e fenil são, cada um, opcionalmente substituídos com um ou dois halogênios ou com alquil C_{1-3} substituído com dois ou três halogênios.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
10 caracterizado pelo fato de A ser $-(CH_2)_2-$, ou $-CH_2-$ e G ser $-(CH_2)_2-$ ou $-CH_2-$.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

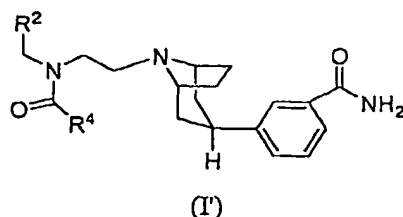
R^3 é selecionado entre $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$, e $-S(O)_2NR^aR^b$;
15 R^4 é um cicloalquil C_{3-6} ou alquil C_{1-6} ,
onde
o cicloalquil C_{3-6} é opcionalmente substituído com um $-OR^a$, e
o alquil C_{1-6} é opcionalmente substituído com um ou
20 dois substituintes selecionado a partir de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$,
 $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquil C_{3-6} e fenil,
onde R^6 é alquil C_{1-3} opcionalmente substituído com R^7 , onde
 R^7 é $-C(O)OR^a$.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
25 caracterizado pelo fato de que:

R^3 é $-C(O)NHR^s$, e

R^5 é alquil C_{1-4} , benzo[1.3]dioxol ou $-(CH_2)_q$ -fenil,
onde q é 0 ou 1 e o fenil é opcionalmente substituído com
um ou dois substituintes selecionados a partir de cloro,
30 fluoro, $-OH$ e $-OCF_2$.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser um composto de fórmula (I'):



onde:

R^2 é um ciclohexil ou fenil, onde o ciclohexil e o fenil são, cada um, opcionalmente substituídos com um ou dois halogênios; e

10 R^4 é um cicloalquil C_{3-6} ou alquil C_{1-4} ,

onde

o cicloalquil C_{3-6} é opcionalmente substituído com um -OR^a, e

o alquil C_{1-4} é opcionalmente substituído com um ou
15 dois substituintes selecionados a partir de -OR^a, -S(O)₂R⁶,
- NR^aR^b, -CN, e cicloalquil C_{3-6} , onde R^a e R^b são, cada um,
independentemente hidrogênio ou alquil C_{1-3} e R⁶ é um alquil
 C_{1-3} .

ou um sal ou solvato deste farmacologicamente
20 aceitáveis.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de R^4 ser um alquil C_{1-4} opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -NH₂, -
25 NHCH₃, e -NH(CH₃)₂.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de R^2 ser um ciclohexil ou 4,4-difluorociclohexil, e R^4 ser um alquil C_{1-2} substituído com um ou dois -OH.

30 11. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de:

3-endo-(8- {2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil} -8- azabíciclo [3.2.1] oct-3-il)-benzamida;

5 3-endo-(8- {2-[benzil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil} -8- azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metanosulfonil-acetil)amino]-etil}-8-aza-bíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-endo-(8-{2-[4,4-difluorociclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-{8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetiluréido)etil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

20 3-endo-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropiluréido)etil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[benzil-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

30 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxiacetil)

amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2-metanosulfonilacetil)-(4-trifluorometil-benzil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{3-[benzil-(2-hidroxiacetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-endo-(8-{2-[(3-fluorobenzil)-(2-metanosulfonilacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-metanosulfonil-acetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-endo-(8{2-[(2-hidroxiacetil)-(5-hidroxi-triciclo[3.3.1.1(3,7)]decan-2-ilmetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

30

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-((S)-2-hidroxi-2-propionil)-amino]etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobenzil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobenzil)-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metanosulfonilacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[benzil-((R)-3-hidroxi-2-(S)-hidroxibutiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[benzil(2,2-dimetilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[benzil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[benzil-((S)-2-hidroxi-1-oxopropil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{3-[benzil-((S)-2-hidroxi-2-propionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-endo-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

15 ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitáveis.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de:

20 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-endo-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxi-propionil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitáveis.

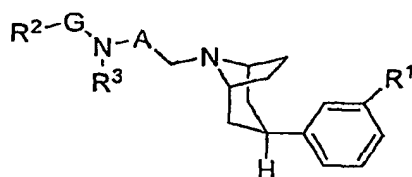
30 13. Composto, de acordo com a reivindicação 12,

caracterizado pelo fato de ser glicolato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

14. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser oxalato de 3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

15. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender o composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

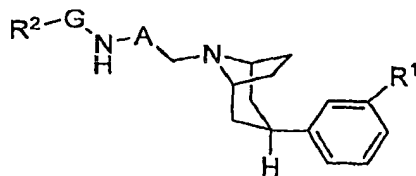
16. Processo para preparar um composto da fórmula (I)



(I)

onde R¹, R², R³, A e G são definidos como na reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato ou derivado protegido destes caracterizado por compreender:

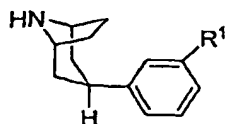
reagir um composto de Fórmula (II):



(II)

com um composto da fórmula R^{4a}C(O)-L, ou um composto da fórmula R⁵-N=N=O, onde R^{4a} é R⁴ ou uma forma protegida de R⁴ e L é um grupo de saída ou R^{4a}C(O)-L é um ácido carboxílico ou um sal carboxilado; ou

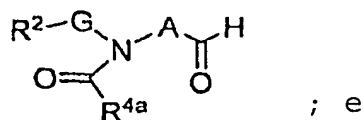
(b) reagir um composto da Fórmula (III):



(III)

com um composto de Fórmula (XVII):

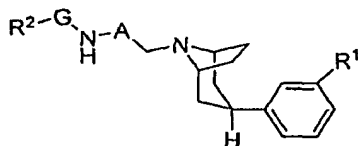
5



; e

(c) opcionalmente remover o grupo ou grupos de proteção de R^{4a} para fornecer um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato ou derivado protegido deste.

17. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula (II):



(II)

15

Em que R¹, R², A e G serem definidos como na reivindicação 1; ou um sal destes.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que:

20

R¹ é -C(O)NH₂;

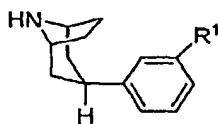
R² é um ciclohexil ou fenil, onde o ciclohexil e o fenil são, cada um, opcionalmente substituídos com um ou dois halogênios;

G é -CH₂-; e

25

A é -CH₂-.

19. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula (III):



(III)

30

Em que R^1 ser $-OR^a$ ou $-C(O)NR^aR^b$.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de R^1 ser $-OH$ ou $-C(O)NH_2$.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

22. Uso de um composto de qualquer uma das
reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 caracterizado pelo fato de ser para a produção de um
10 medicamento para o tratamento de uma doença ou condição médica em um mamífero associada à atividade de receptor de opióide μ .

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato da doença ou condição ser disfunção
15 intestinal ou obstrução total do intestino pós-operatória induzida por opióide.

24. Método de estudo de um sistema biológico ou amostra compreendendo um receptor μ -opióide caracterizado pelo fato de compreender:

20 (a) colocar em contato o sistema biológico ou amostra com um composto de qualquer uma das reivindicações de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14; e

(b) determinar o efeito causado pelo composto no sistema biológico ou amostra.

25 25. Método de tratamento de um mamífero possuindo uma condição médica associada com a atividade do receptor μ -opióide caracterizado pelo fato de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente
30 aceitável e um composto de qualquer uma das reivindicações

de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato da condição médica ser selecionada entre disfunção intestinal ou obstrução total do intestino
5 pós-operatória induzida por opióide.

FIGURAS

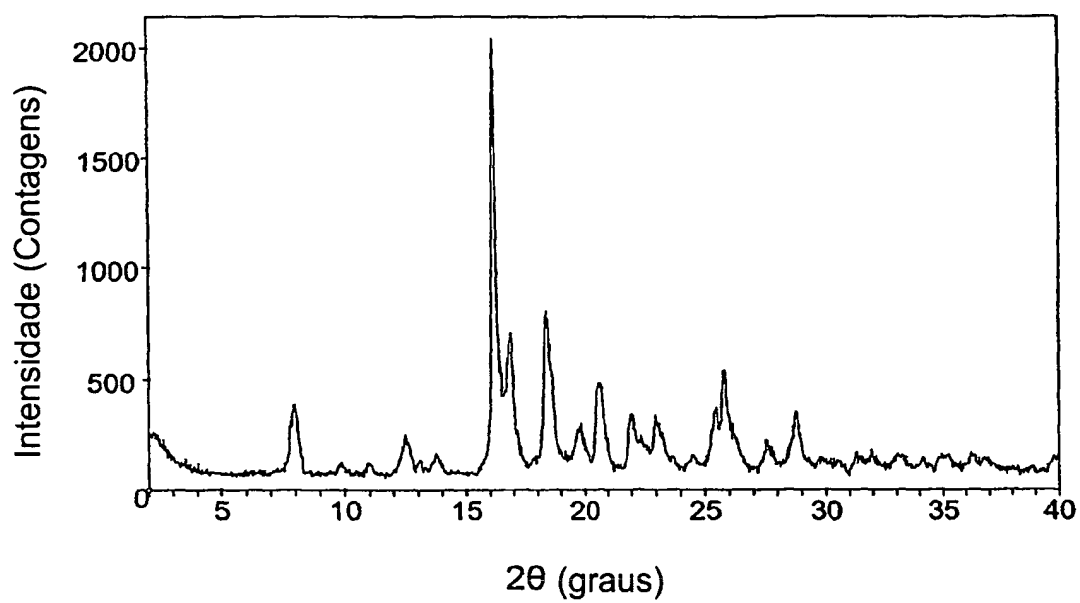


Figura 1

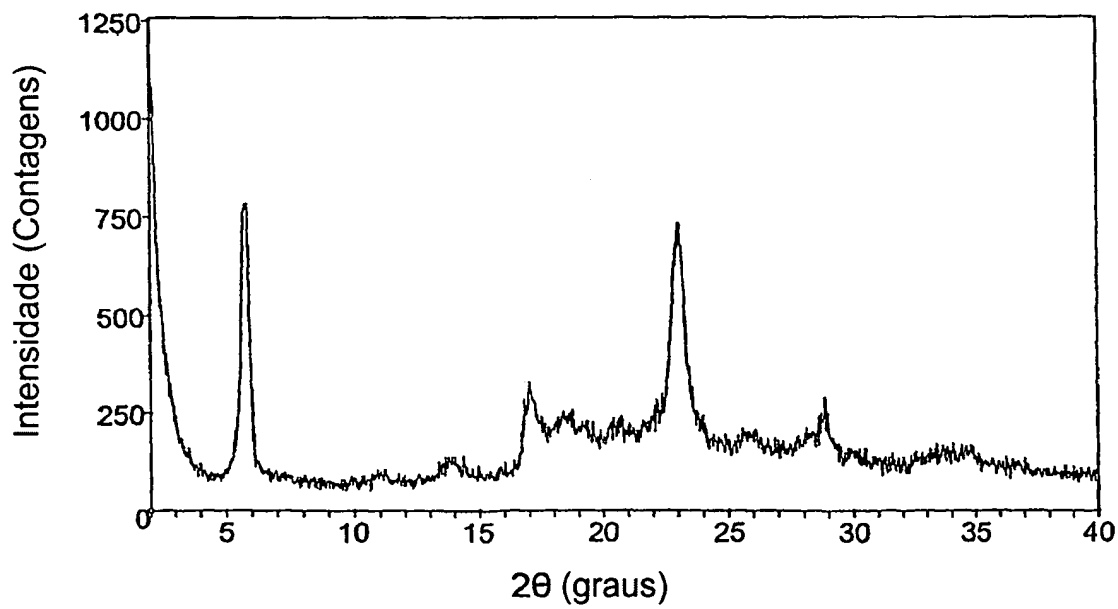


Figura 2

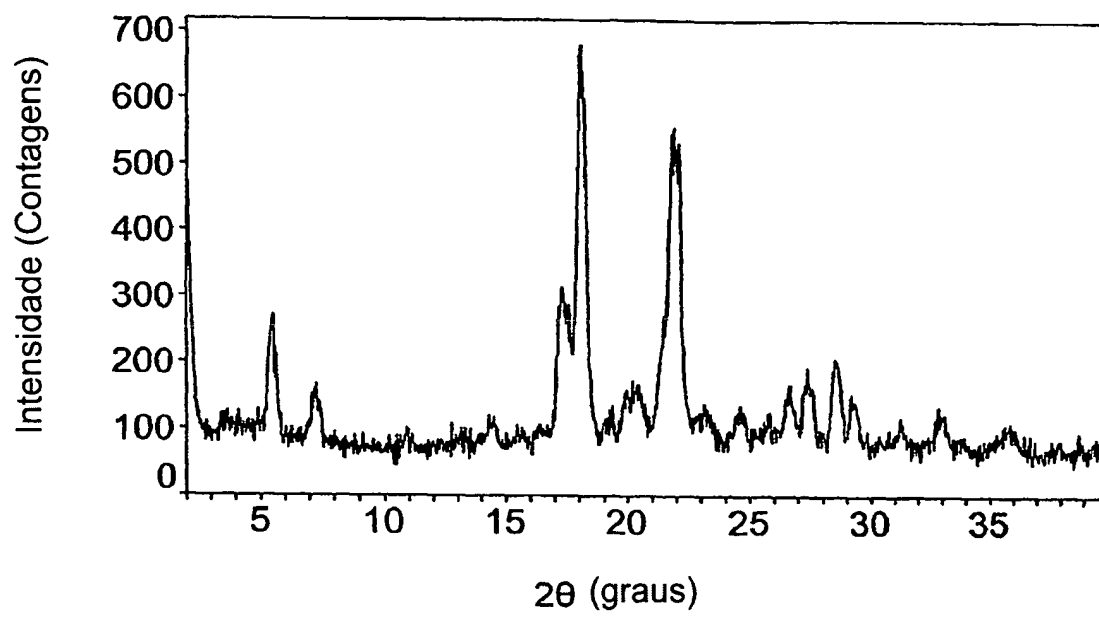


Figura 3

COMPOSTOS DE 8-AZABICICLO[3.2.1]OCTANO COMO ANTAGONISTA DE
RECEPTOR OPIÓIDE MU

A invenção fornece novos compostos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano da fórmula (I), onde R^1 , R^2 , R^3 , A e
5 G são definidos no relatório, ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitáveis, que são antagonistas ao receptor opióide mu. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, métodos de uso de tais compostos para tratar doenças associadas com a
10 atividade do receptor opióide mu, e processos e intermediários úteis para preparar tais compostos.