

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 807 901**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/18 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 451/12 (2006.01)
C07D 451/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2016** PCT/US2016/049877

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017** WO17040767

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2016** E 16842973 (6)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** EP 3344626

(54) Título: **Compuestos terapéuticos para el dolor y síntesis de los mismos**

(30) Prioridad:

04.09.2015 US 201562214727 P
04.09.2015 US 201562214734 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2021

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

DECORTE, BART LIEVEN DANIEL;
RUSSCHER, JACOB CORNELIS y
MONNEE, MENNO CORNELIS FRANCISCUS

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 807 901 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos para el dolor y síntesis de los mismos

5 **Campo de la invención**

La invención proporciona nuevos compuestos químicos farmacéuticamente activos, que pueden usarse para tratar afecciones y trastornos en animales, mamíferos y humanos.

10 **Antecedentes**

Los nuevos compuestos químicos que tienen actividad farmacéutica pueden ser indicados para el tratamiento de afecciones anteriormente no tratables, un mejor tratamiento de afecciones que el que se puede lograr con compuestos farmacéuticos convencionales, y el tratamiento de afecciones que anteriormente eran tratables con compuestos farmacéuticos convencionales, pero que ahora ya no pueden tratarse eficazmente. Por ejemplo, tales compuestos pueden ser útiles en el caso de agentes infecciosos bacterianos o virales que han evolucionado para volverse resistentes a los fármacos. La WO 92/06188 se refiere a derivados de quinuclidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se dice que los compuestos son antagonistas de la sustancia P y, por lo tanto, se dice que son útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, dolor y migraña.

La WO2007/024814 se refiere a derivados de amidas y urea de diazatricicloalcanos sustituidos con heteroarilo, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, métodos para preparar los compuestos, y métodos de tratamiento usando los compuestos. Más específicamente, se dice que los métodos de tratamiento implican modular la actividad del subtipo $\alpha 7$ nAChR administrando uno o más de los compuestos para tratar o prevenir trastornos mediados por el subtipo $\alpha 7$ nAChR. Los diazatricicloalcanos consisten típicamente de un 1-azabiciclooctano fusionado con el anillo de pirrolidina.

La WO2008/112734 se refiere a heterociclo-carbonil-diazabacicloalcanos como supuestos moduladores del receptor del subtipo alfa-4 beta de acetilcolina nicotínico neural para el tratamiento de trastornos relacionados con el SNC.

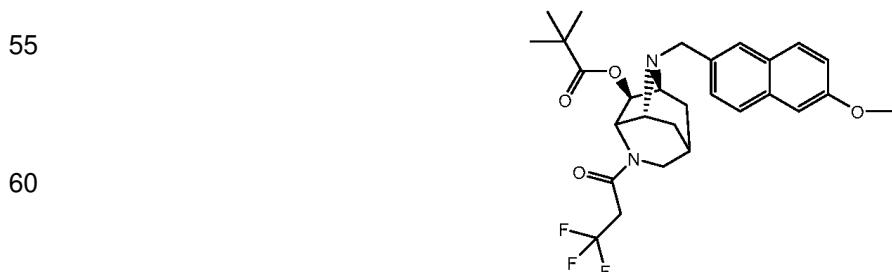
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

35 La invención proporciona un compuesto de Fórmula 1:



50 1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H,2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-3-il pivalato, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones, la Fórmula 1 es

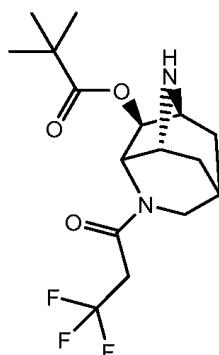


65 (2S,3S,6R,7aR)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H,2,6-metanopirrolo[3,2-

b]piridin-3-il pivalato.

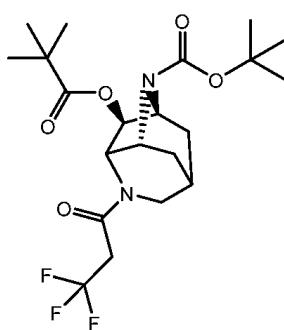
En ciertas realizaciones, la invención incluye una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula 1 y/o un derivado del mismo. En una realización, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 y/o un derivado del mismo y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto (un humano o un animal) que padece una afección, enfermedad o trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y/o derivado del mismo. En una realización, el compuesto se administra para efectuar la administración localizada al sujeto. En otra realización, el compuesto se administra para efectuar la administración sistémica al sujeto. En una realización adicional, un compuesto de Fórmula 1, y/o un derivado del mismo se usa como medicamento, o se usa en la fabricación de un medicamento. En algunas realizaciones, la afección o trastorno es dolor neuropático o dolor crónico.

En otras realizaciones, el método incluye elaborar el compuesto de Fórmula 1. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 1 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2:



(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-3-il pivalato con 6-metoxi-2-naftalencarbocaldehído en presencia de un agente reductor. En algunas realizaciones, el 6-metoxi-2-naftalencarbocaldehído se añadió antes que el agente reductor. En ciertas realizaciones, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 se separa quiralmente.

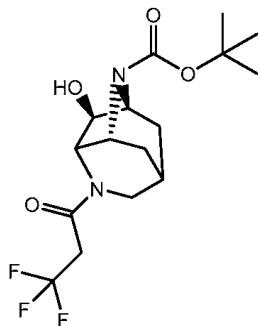
En algunas realizaciones, el método también puede incluir elaborar el compuesto de Fórmula 2. En una realización, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 2 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3:



(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil b]piridina-1-carboxilato con un ácido. En ciertas realizaciones, el ácido es ácido trifluoroacético.

En algunas realizaciones, el método también puede incluir elaborar el compuesto de Fórmula 3. En una realización, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 3 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 4:

5

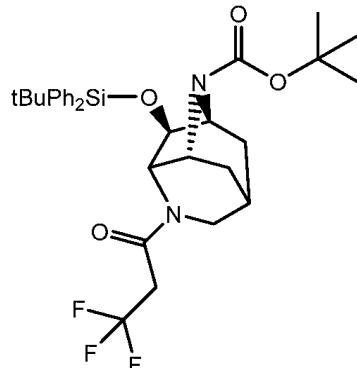


10

15 (2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con dimetilaminopiridina (DMAP).

En algunas realizaciones, el método también puede incluir elaborar el compuesto de Fórmula 4. En una realización, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 4 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5:

25



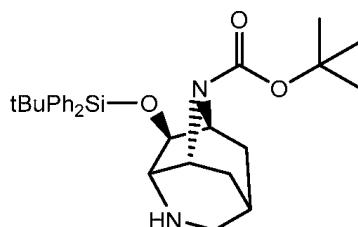
30

35 (2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-((tercbutildifenilsilil)oxi)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con terc-butildifenilclorosilano. En algunas realizaciones, la reacción comprende además piridina.

40

En algunas realizaciones, el método también puede incluir elaborar el compuesto de Fórmula 5. En una realización, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 5 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 6.b:

45

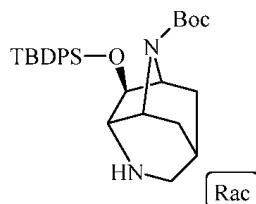


50

55 (2S*,3R*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-((tercbutildifenilsilil)oxi)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con ácido 3,3,3-trifluoropropanoico. En algunas realizaciones, la reacción comprende además N,N-diisopropiletilamina. En ciertas realizaciones, la reacción comprende además triacetoxiborohidruro de (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio3-oxido hexafluorofosfato)sodio. En algunas realizaciones, el método incluye separar quiralmente un compuesto de Fórmula 7:

60

5

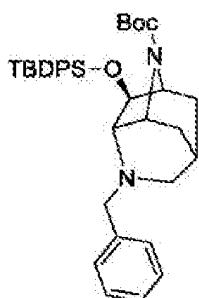


- 10 rac-(2S*,3R*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-((tercbutildifenilsilil)oxi)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1carboxilato.

15 En otras realizaciones, el método incluye elaborar el compuesto de Fórmula 7. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 7 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8:

20

25

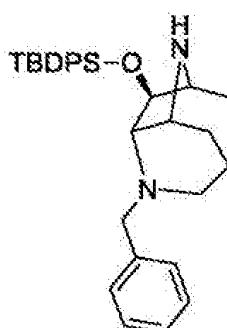


- 30 rac-(2R,3R,6S,7aS)-terc-butil 4-bencil-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1carboxilato con hidrógeno La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador. En una realización preferida, el catalizador incluye paladio. Por ejemplo, el catalizador puede ser paladio sobre carbono.

35 En otras realizaciones, el método incluye elaborar el compuesto de Fórmula 8. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 8 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 9:

40

45



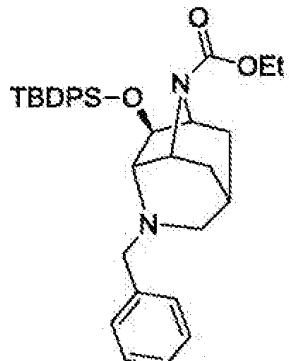
50

- rac-(2R,3R,6S,7aS)-4-bencil-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina con dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) para añadir un grupo protector de terc-butiloxicarbonilo (Boc). En una realización preferida, la reacción comprende además trietilamina (Et₃N).

55

- En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 9. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 9 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10:

5



10

15

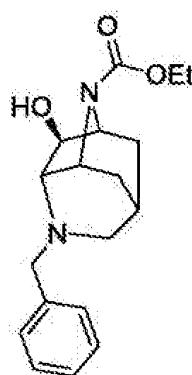
(2R,3R,6S,7aS)-etil 4-bencil-3-((tert-butyldifenylsilyl)oxi)octahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con yodotrimetilsilano.

20 En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 10. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 10 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11:

25

30

35

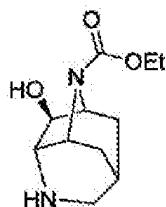


40 (2R,3S,6S,7aS)-etil 4-bencil-3-hidroxioctahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con TBDPS. En una realización preferida, la reacción comprende además imidazol.

45 En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 11. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 11 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 12:

50

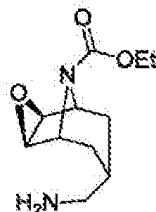
55



(2R,3S,6S,7aS)-etil 3-hidroxioctahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato con benzaldehído. En una realización preferida, la reacción comprende además triacetoxiborohidruro de sodio (STAB).

60 En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 12. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 12 incluye ciclar un compuesto de Fórmula 12.a:

5



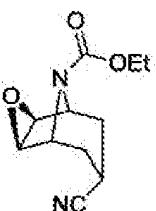
10

(1R,2R,4S,5S,7s)-ethyl 7-(aminomethyl)-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato en un solvente. El solvente puede ser etanol (EtOH).

15

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 12.a. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 12.a incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 13:

20



25

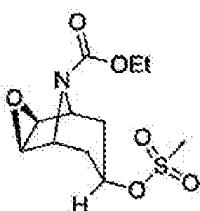
(1R,2R,4S,5S,7s)-ethyl 7-ciano-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato con hidrógeno. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador. En una realización, el catalizador incluye níquel. Por ejemplo, el catalizador puede ser níquel Raney.

30

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 13. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 13 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 14:

35

40



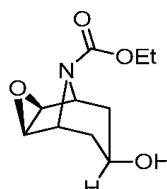
45

(1R,2R,4S,5S,7r)-ethyl 7-((metilsulfonyloxi)-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato con cianuro de potasio. En otras realizaciones, la reacción comprende además 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano).

50

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 14. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 14 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 15:

55



60

(1R,2R,4S,5S,7r)-ethyl 7-hidroxi-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato con cloruro de mesilo. En una realización preferida, la reacción comprende además trietilamina (Et3N).

65

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 15. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 15 incluye hacer reaccionar un compuesto de

Fórmula 16:

5

10

15

20

25

30

35

40

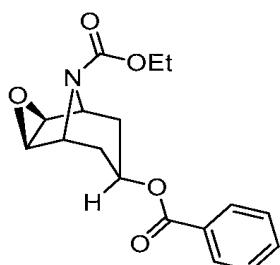
45

50

55

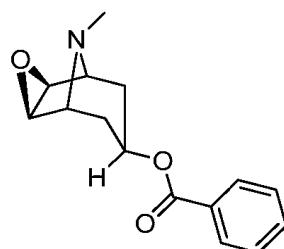
60

65



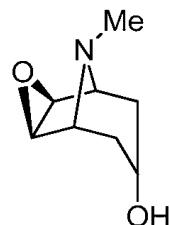
(1R,2R,4S,5S,7r)-ethyl 7-(benzoyloxy)-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato con un agente reductor. El agente reductor puede ser borohidruro de sodio.

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 16. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 16 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 17:



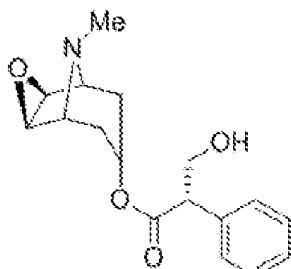
(1R,2R,4S,5S,7r)-9-metil-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.02,4]nonan-7-il benzoato con cloroformiato de etilo. En una realización preferida, la reacción comprende además una base. La base puede ser carbonato de potasio.

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 17. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 17 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 18:



(1R,2R,4S,5S)-9-metil-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.02,4]nonan-7-ol) con ácido benzoico en presencia de un agente activador. El agente activador puede ser dietilazodicarboxilato (DEAD) con trifenilfosfina (PPh3) o diisopropil azodicarboxilato (DIAD) con PPh3.

En otras realizaciones, el método también incluye elaborar el compuesto de Fórmula 18. En una de tales realizaciones, el método para elaborar el compuesto de Fórmula 18 incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 19:



(2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonan-7-il-3-hidroxi-2-fenilpropanoato bromhidrato trihidrato (escopolamina) con un agente reductor. El agente reductor puede ser borohidruro de sodio. En una realización preferida, la reacción comprende además HCl en alcohol isopropílico.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se usan en el tratamiento o prevención del dolor neuropático en un sujeto con necesidad de ello. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente son útiles en el tratamiento o prevención del dolor crónico en un sujeto con necesidad de ello.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, pueden entenderse mejor cuando se leen junto con las Figuras adjuntas. Con el propósito de ilustrar la invención, las Figuras muestran realizaciones de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se limita a las disposiciones, ejemplos e instrumentos precisos mostrados.
- 15 La Figura 1 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR (CDCl_3) del compuesto de Fórmula 18, de acuerdo con una realización de la invención.
- 20 La Figura 2 muestra los resultados de un análisis de MS del compuesto de Fórmula 17, de acuerdo con una realización de la invención.
- 25 Las Figuras 3A y 3B muestran los resultados de un análisis estructural del compuesto de Fórmula 16. La Figura 3A muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 16. La Figura 3B muestra los resultados de un análisis de MS del compuesto de Fórmula 16.
- 30 La Figura 4 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 15.
- 35 La Figura 5 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 14.
- 40 La Figura 6 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de fórmula 13.
- 45 La Figura 7 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de fórmula 12.
- 50 Las Figuras 8A y 8B muestran los resultados de un análisis estructural del compuesto de Fórmula 11. La Figura 8 A muestra los resultados de un análisis de MS del compuesto de Fórmula 11. La Figura 8B muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 11.
- 55 Las Figuras 9A y 9B muestran los resultados de un análisis estructural del compuesto de Fórmula 10. La Figura 9A muestra los resultados de un análisis LCMS del compuesto de Fórmula 10. La Figura 9B muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 10.
- 60 La Figura 10 muestra los resultados de un análisis LCMS del compuesto de fórmula 9.
- 65 Las Figuras 11A y 11B muestran los resultados de un análisis estructural del compuesto de Fórmula 8. La Figura 11A muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 8. La Figura 11B muestra los resultados de un análisis LCMS del compuesto de Fórmula 8.
- 70 Las Figuras 12A y 12B muestran los resultados de un análisis estructural del compuesto de Fórmula 7. La Figura 12A muestra los resultados de un análisis LCMS del compuesto de Fórmula 7. La Figura 12B muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 7.
- 75 La Figura 13 muestra los resultados de un análisis ^1H NMR del compuesto de Fórmula 2.

Descripción detallada

45 A continuación se analizan con detalle las realizaciones de la invención. Al describir estas realizaciones, se emplea una terminología específica en aras de la claridad. Sin embargo, no se pretende que la invención se limite a la terminología específica seleccionada.

Ciertas definiciones

50 El término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos ramificados o no ramificados, en por ejemplo, cadenas de hidrocarburos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₄. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isoheptilo y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

60 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene por lo menos uno de los hidrógenos reemplazados por un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo haloalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo haloalquilo C₁-C₄. Un sustituto ejemplar es el flúor. Los grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo trihalogenados como grupos trifluorometilo. Haloalquilo incluye y no está limitado a CF₃, CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂-CF₃ y similares.

65 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos monocíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo y similares.

El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que enlaza el grupo alquilo al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₆.
 5 En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₄. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, y demás.

El término "heterociclo" representa una estructura de anillo de hidrocarburo mono- o bicíclico que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los anillos de heterociclo pueden tener de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo.
 10

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.
 15

Una línea ondulada "⌞" indica el punto de unión al resto de la molécula.

"Bencilo" y -CH₂-fenilo se usan indistintamente.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o que se puede aprobar por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.
 20

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicielo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, 40 potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y de otro modo es biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de 50 almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

"Sujeto" incluye humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente.

55 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar por lo menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

60 En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa

una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes con necesidad de dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada.

- 5 Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos rutinarios como modelado, estudios de escalamiento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos, y el criterio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.
- 10 15 "Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, se pretende que abarquen compuestos de la Fórmula como se describe en la presente, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a los productos intermedios, ya sea que se reivindiquen ellos mismos o no, se pretende que abarque sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

20 25 30 35 Como se usa en la presente, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede estar radiomarcada, es decir, contener uno o más isótopos no radiactivos o radiactivos, como por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2\text{H}/\text{D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y colocación de tales átomos puede determinarse dentro de la habilidad de la técnica. De igual manera, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, donde los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los compuestos radiomarcados de la invención pueden usarse en métodos de diagnóstico como tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles por su facilidad de incorporación y medios de detección listos. Además, pueden prepararse compuestos que se sustituyen con isótopos que emiten positrones como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serán útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

40 Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención, radioactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención. En un aspecto, en la presente se proporcionan análogos deuterados o tritiatos de los compuestos descritos.

45 También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

50 55 60 Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

65 Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de π electrones y un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácidos o bases. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- de fenil nitrometano, que se forman de igual manera por tratamiento con ácidos o bases.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

65 Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros

conformacionales que se producen cuando se dificulta la rotación que lleva a conformaciones diferentes, dando como resultado una barrera de energía rotacional que debe superarse para convertir de un isómero conformacional en otro.

5 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de los mismos.

10 A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y en las reivindicaciones incluya tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

15 Como se usa en la presente, el término "administración localizada" denota la administración de un agente farmacéutico o terapéutico a una región específica limitada del cuerpo.

15 Como se usa en la presente, el término "administración sistémica" denota la administración de un agente farmacéutico o terapéutico en todo el cuerpo, por ejemplo, a través de la administración al sistema circulatorio.

20 Como se usa en la presente, el término "espectrometría de masas (MS)" denota una técnica analítica que ioniza un compuesto químico para generar moléculas cargadas o fragmentos de moléculas y mide su abundancia en función de la proporción de masa a carga (m/z) (el espectro de masas). Del espectro de masas, pueden sacarse conclusiones en cuanto a la estructura del compuesto químico.

25 Como se usa en la presente, el término "cromatografía líquida - espectrometría de masas (LCMS)" denota una técnica analítica que combina la capacidad de separación física de la cromatografía líquida con la capacidad analítica de la espectrometría de masas. En el paso de cromatografía líquida, la muestra se introduce en una columna rellena con una fase estacionaria, separando los compuestos químicos de la muestra por su tiempo de retención (R_t) en la columna. El compuesto o compuestos químicos asociados con un intervalo de tiempo de retención se dirigen luego a un espectrómetro de masas, para obtener un espectro de masas que permita sacar conclusiones en cuanto a la estructura de este compuesto o compuestos químicos.

30 Como se usa en la presente, el término "cromatografía en capa fina (TLC)" denota una técnica analítica que separa los compuestos químicos en una muestra por las diferentes velocidades en las que se dibuja una placa recubierta con un material de fase estacionaria.

35 Como se usa en la presente, el término "espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR)" denota una técnica analítica que mide la intensidad de una respuesta de resonancia de un conjunto de núcleos a un pulso de radiofrecuencia para permitir obtener información sobre el entorno electrónico de los núcleos. De esto, pueden sacarse conclusiones sobre la estructura química del compuesto en el que residen los núcleos. Una técnica de espectroscopía de resonancia magnética nuclear que usa núcleos de hidrógeno (protones) se denomina espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (¹H-NMR).

40 El término "éster" se usa en la presente como es convencional en el campo de la química orgánica. Por ejemplo, el término "éster" puede denotar un grupo carbonilo con un oxígeno y alquilo unidos o un oxígeno con un carbonilo y alquilo unidos.

45 Como se usa en la presente, el término "síndrome metabólico" denota un trastorno médico o biológico de utilización y almacenamiento de energía en un animal o humano, que puede caracterizarse por obesidad abdominal, presión sanguínea elevada, glucosa en plasma en ayunas elevada, triglicéridos séricos elevados, y/o niveles bajos de colesterol de alta densidad.

50 Como se usa en la presente, el término "reacción en cadena de la polimerasa" denota una técnica biomédica para generar muchas copias de una secuencia de ADN particular.

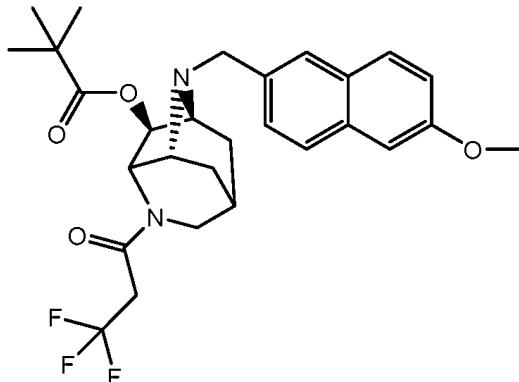
55 Como se usa en la presente, el término "triturar" denota un método de purificación de un material en el que el material bruto se lava con un solvente. El solvente puede seleccionarse, de tal manera que el producto deseado sea insoluble y las impurezas sean solubles, en cuyo caso, el producto purificado se deja en forma sólida y las impurezas se eliminan con el solvente. A la inversa, el solvente puede seleccionarse, de tal manera que el producto deseado sea soluble y las impurezas sean insolubles, en cuyo caso, el producto purificado está en solución y las impurezas se eliminan como sólidos. El solvente puede eliminarse, por ejemplo, por evaporación, para obtener el producto purificado.

60 Como se usa en la presente, el término "protección Boc" denota la funcionalización de un compuesto químico con un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc) como grupo protector. Esto permite que el compuesto químico en su totalidad se trate con reactivos que de otro modo atacarían indeseablemente al grupo desprotegido. El grupo

10 protegido puede desprotegerse posteriormente para producir el grupo original deseado.

15 **Compuestos ejemplares**

20 La presente invención proporciona una molécula que tiene la estructura de un compuesto de la estructura de Fórmula 1:



25 **Formula 1**

30 (2S,3S,6R,7aR)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H,2,6-metanopirrolo[3,2-
35 b]piridin-3-il pivalato, y estereoisómeros del mismo. Este compuesto puede prepararse mediante las secuencias de
reacción descritas en los Esquemas expuestos en el Ejemplo 1.

40 **Composiciones farmacéuticas y administración**

45 Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos y pueden incorporarse en
composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
invención, como se define en la presente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos de la invención también pueden usarse en la fabricación de compuestos derivados que
son útiles como agentes farmacéuticos, y que pueden incorporarse de igual manera en composiciones farmacéuticas
preparadas con una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto derivado y un portador o diluyente
farmacéuticamente aceptable.

55 Los compuestos de la invención, y tales derivados de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de
afecciones, enfermedades y trastornos en humanos y animales. Tales compuestos pueden formularse como
composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto con necesidad de tratamiento, por ejemplo un mamífero,
como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Por ejemplo,
los compuestos de la invención pueden formularse para administración, por vía oral, nasal, intraperitoneal o
parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea, o mediante inyección en el tejido.

60 Por tanto, los compuestos de la invención pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral,
en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable como un diluyente inerte o un portador comestible
asimilable, o por inhalación o insuflación. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o
blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del
paciente. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden combinarse con uno o más excipientes y
usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas solubles, cápsulas, elixires,
suspensiones, jarabes, obleas y similares. Los compuestos pueden combinarse con un portador en polvo inerte e
inhalarse por el sujeto o insuflarse. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos un 0,1% de
un compuesto de la presente invención. El porcentaje del compuesto de la invención presente en tales
composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre
aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La
cantidad del compuesto en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de
dosificación eficaz.

65 Los comprimidos, las pastillas solubles, las píldoras, las cápsulas y similares también pueden contener lo
siguiente: aglutinantes como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato
dicálcico; un agente disgregante como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante
como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante como sacarosa, fructosa, lactosa o

aspartamo, o un agente aromatizante como menta, aceite de gaulteria o sabor a cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, 5 píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca, o azúcar, y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizantes como sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la 10 preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporarse en cápsulas de liberación prolongada, comprimidos liberación prolongada, píldoras de liberación prolongada y polímeros o nanopartículas de liberación prolongada.

15 Los compuestos también pueden administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones de los compuestos pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un surfactante no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

20 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden los compuestos que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsulados en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las 25 condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, o mediante el uso de surfactantes. La 30 prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, preferiblemente seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente 40 en las soluciones filtradas anteriormente estériles.

45 Para la administración tópica, los compuestos pueden aplicarse en forma pura. Sin embargo, puede ser deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

50 Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Otros portadores sólidos incluyen nanopartículas o micropartículas poliméricas no tóxicas. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles, o mezclas de agua/alcohol/glicol, en las que los compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósticos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

55 También pueden emplearse espesantes como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones y otros productos para untar, para aplicación directamente en la piel del usuario.

60 Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver Jacquet et al. (Patente de Estados Unidos N° 4.608.392), Geria (Patente de Estados Unidos N° 4.992.478), Smith et al. (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.559.157) y Wortzman (Patente de Estados Unidos N° 4.820.508).

65 La concentración de los compuestos terapéuticos de la invención en tales formulaciones puede variar

ampliamente dependiendo de la naturaleza de la formulación y la vía de administración pretendida. Por ejemplo, la concentración de los compuestos en una composición líquida, como una loción, puede ser preferiblemente de aproximadamente el 0,1-25% en peso, o, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,5-10% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida, como un gel o un polvo, puede ser preferiblemente de aproximadamente el 0,1-5% en peso, o, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,5-2,5% en peso.

Las dosificaciones eficaces y las vías de administración de los agentes de la invención son convencionales. La cantidad exacta (dosis eficaz) del agente variará de un sujeto a otro dependiendo de, por ejemplo, la especie, la edad, el peso y el estado general o clínico del sujeto, la gravedad o el mecanismo de cualquier trastorno que se esté tratando, el agente o vehículo particular usado, el método y la programación de administración, y similares. Una dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente, mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., Nueva York. Por ejemplo, una dosis eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales adecuados. También puede usarse el modelo animal para determinar los intervalos de concentración apropiados y las vías de administración. Dicha información puede usarse para determinar dosis y vías útiles para la administración en humanos. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver la Patente de Estados Unidos Nº 4.938.949. También puede seleccionarse una dosis terapéutica por analogía con dosificaciones para agentes terapéuticos comparables.

El modo particular de administración y el régimen de dosificación serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta los detalles particulares del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado de la enfermedad involucrado y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o múltiples veces al día de compuestos durante un periodo de unos pocos días a meses, o incluso años.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o incluso más preferido, en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, una dosis adecuada puede ser de aproximadamente 1 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos se administran convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los compuestos pueden administrarse para alcanzar concentraciones en plasma máximas de, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 200 μ M, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μ M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μ M, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μ M, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 μ M. Las concentraciones en plasma deseables ejemplares incluyen por lo menos 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 o 200 μ M. Por ejemplo, los niveles en plasma pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micromolar o de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 micromolar. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de los compuestos del 0,05 al 5%, opcionalmente en solución salina, o administrarse por vía oral como un bolo que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de los compuestos. Los niveles sanguíneos deseables pueden mantenerse mediante infusión continua o intermitente.

Los compuestos pueden presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como una dosis al día o como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una cantidad de administraciones discretas y poco espaciadas; como inhalaciones múltiples de un insuflador.

Ejemplo 1: síntesis de un compuesto de fórmula I

Se sintetizó un compuesto de Fórmula 1, a partir del compuesto de Fórmula 19 (escopolamina [51-34-3]) ((2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0_{2,4}]nonan-7-il-3-hidroxi-2-fenilpropanoato bromhidrato trihidrato) mediante los pasos descritos a continuación en los Esquemas 1 a 18.

Un primer paso se ilustra en el Esquema 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

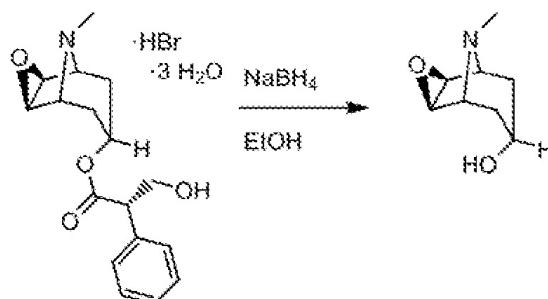
45

50

55

60

65



Formula 19

Formula 18

Esquema 1

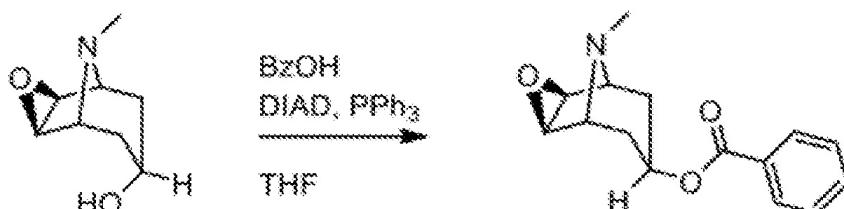
Dentro de un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 10 litros, se añadió borohidruro de sodio (172 g, 4558 mmol) en porciones durante aproximadamente 2 horas a una suspensión agitada mecánicamente de un compuesto de Fórmula 19 (333 g, 760 mmol) en 3 litros de etanol absoluto en un baño de hielo. Durante este tiempo, se produjo la formación de gas y la suspensión se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. Mientras se calentaba, a aproximadamente 10° C, se produjo formación de gas adicional repentina y formación de espuma.

La suspensión lechosa se concentró luego hasta aproximadamente la mitad de su volumen original (es decir, de aproximadamente 3 l a 1,5 l) con un precipitado adicional observado, que produjo el lote. Luego se diluyó HCl 5M en alcohol isopropílico (IPA) (5,318 mmol, 1,064 l) con 2 l de éter dietílico técnico (Et₂O). La solución obtenida de ácido clorhídrico (HCl) se añadió luego gota a gota al lote enfriado con hielo, mientras se agitaba. La suspensión blanca se dejó agitar mecánicamente durante la noche para permitir la hidrólisis completa de las sales de borato.

La mezcla de la reacción se filtró y el sólido resultante se enjuagó dos veces con porciones de 500 ml de Et₂O. El sólido seco (que contenía algo de Et₂O) se disolvió en una cantidad mínima de solución de carbonato de potasio acuoso al 10% (K₂CO₃) (~1,5 l) hasta que se obtuvo una solución clara. Se añadieron 200 ml de salmuera y ~50 g de NaCl sólido a la solución. La fase acuosa se extrajo luego a fondo con cloroformo/metanol (MeOH)/[7N NH₃ en MeOH] (85:14:1). Este procedimiento se realizó 5 veces con porciones de 1,0 l de esta mezcla de solventes cada una.

Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio (Na₂SO₄)), se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 102,2 g (659 mmol) de un compuesto de Fórmula 18 ((1R,2R,4S,5S)-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0_{2,4}]nonan-7-ol) como un aceite ligeramente tostado con un rendimiento del 87%. ¹H NMR (CDCl₃) (Figura 1) mostró coincidencia estructural con el compuesto de Fórmula 18 con cantidades menores de impurezas. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo -d) δ 4.03-4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.69-1.37 (m, 3H).

El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 2.



Formula 18

Formula 17

Esquema 2

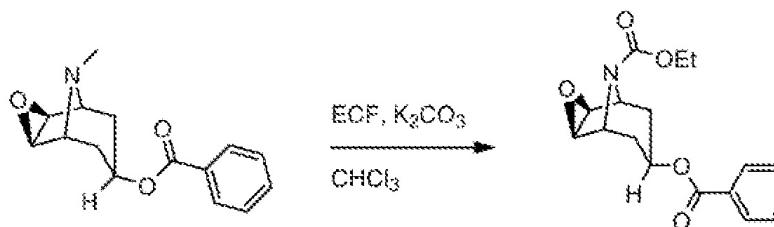
A una solución del compuesto de Fórmula 18 (102,2 g, 659 mmol), ácido benzoico (BzOH) (97 g, 790 mmol) y trifenilfosfina (PPh₃) (207 g, 790 mmol) en 1000 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se le añadió una solución de diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (160 g, 790 mmol, 154 ml) en 100 ml de THF seco gota a gota durante un período

de 4 horas. Durante la adición, la solución se mantuvo entre -35 y -25° C usando acetona/hielo seco. La solución transparente incolora se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se tomaron muestras y se analizaron, y el análisis mostró que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se concentró, se disolvió en 1 l de acetato de etilo (EtOAc), se extrajo con 1 l de bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃) y posteriormente con HCl acuoso 2M (1x1 l, 2x0,5 l). Las fracciones acuosas ácidas combinadas se lavaron una vez más con 1 l de EtOAc. Se añadieron en porciones aproximadamente 400 g de carbonato de potasio (K₂CO₃) a la capa acuosa ácida, mientras se agitaba, hasta que no se observó más formación de gas. El pH de la solución resultante fue ligeramente básico y ligeramente turbio y amarillo.

La fase acuosa se extrajo luego con una solución de diclorometano (DCM)/MeOH 9:1 (3x, 1 l cada una) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 118,3 g (447 mmol) de un compuesto de Fórmula 17 ((1R,2R,4S,5S,7r)-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0_{2,4}]nonan-7-il benzoato), que luego se confirmó mediante MS (Figura 2) que tenía una pureza del 98% con un rendimiento del 67,9%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.07-7.93 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H).

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 3.



30 Formula 17

Formula 16

Esquema 3

35 A una solución del compuesto de Fórmula 17 (201,9 g, 779 mmol) en cloroformo (350 ml) en una atmósfera de nitrógeno (no una corriente), se le añadieron K₂CO₃ (452 g, 3270 mmol) y cloroformato de etilo (279 g, 2569 mmol, 247 ml) para formar una suspensión amarilla clara que luego se agitó a reflujo durante la noche.

40 Luego se tomó una muestra y se analizó para mostrar que la reacción había alcanzado una conversión del 74% al producto, un compuesto de Fórmula 16 (1R,2R,4S,5S,7r)-etil 7-(benzoiloxi)-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0_{2,4}]nonano-9-carboxilato). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura de reflujo durante otras 24 horas.

45 Se tomó y analizó otra muestra que mostró que la reacción había alcanzado una conversión del 75% al producto. Para llevar la reacción hacia la terminación, se añadieron K₂CO₃ (53,8 g, 389 mmol) y cloroformato de etilo (85 g, 779 mmol, 74,8 ml) adicionales a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante la noche.

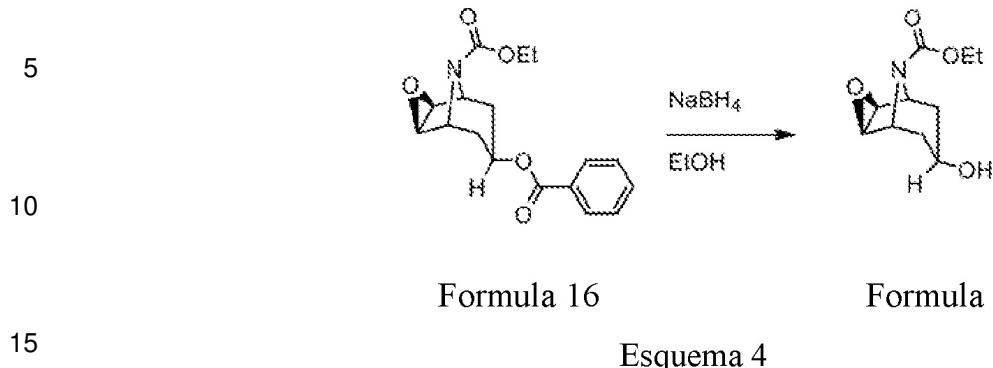
50 Después de agitarse y refluirse durante la noche, se tomó otra muestra que se analizó para mostrar que la reacción había alcanzado el 81% de conversión en el compuesto de Fórmula 16.

55 La mezcla de la reacción se diluyó luego con 500 ml de DCM y la capa orgánica se lavó con 750 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa semisaturada, 750 ml de HCl 0,4 M acuoso y 750 ml de salmuera. La mezcla se secó luego sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró a presión reducida, lo que produjo un aceite amarillo. Se añadieron 300 ml de heptano y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche.

60 Se había formado una suspensión blanca que contenía grandes grumos blancos que fueron aplastados con una espátula. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio, se enjuagó con aproximadamente 250 ml de heptano y aproximadamente 200 ml de pentano. La suspensión se secó luego usando un horno de vacío durante 3 horas dando el compuesto de Fórmula 16 como un sólido blanco (219,6 g, 692 mmol, 89% de rendimiento). La LCMS del producto mostró un rendimiento porcentual superior al 95%, con una concordancia de masa y estructura con el producto deseado como se muestra en la MS (Figura 3B) y ¹H NMR (Figura 3 A). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H).

65

El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 4.



20 En un matraz de tres bocas de 6 l, se añadió borohidruro de sodio (157 g, 4152 mmol) a una suspensión del compuesto de Fórmula 16 (219,6 g, 692 mmol) en 1,5 l de etanol absoluto a temperatura ambiente. La reacción fue exotérmica, y tuvo una temperatura interna de más de 60° C durante un período de aproximadamente 4 horas, durante la reacción se observó una formación extrema de gas/espuma. La suspensión se agitó magnéticamente a 50° C durante la noche.

25 Luego se tomó una muestra y se analizó por TLC para mostrar que la reacción se había completado. El producto resultante fue un sólido blanco que detuvo el agitador magnético durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo sólido blanco se repartió entre 1 litro de cloroformo y 3,5 litros de solución de NaHCO₃ acuosa semisaturada. Luego se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con cloroformo adicional (2x, 1 l cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 l de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar aproximadamente 220 g del producto como un sólido blanco que se agitó en 0,6 l de heptano durante la noche con un agitador magnético.

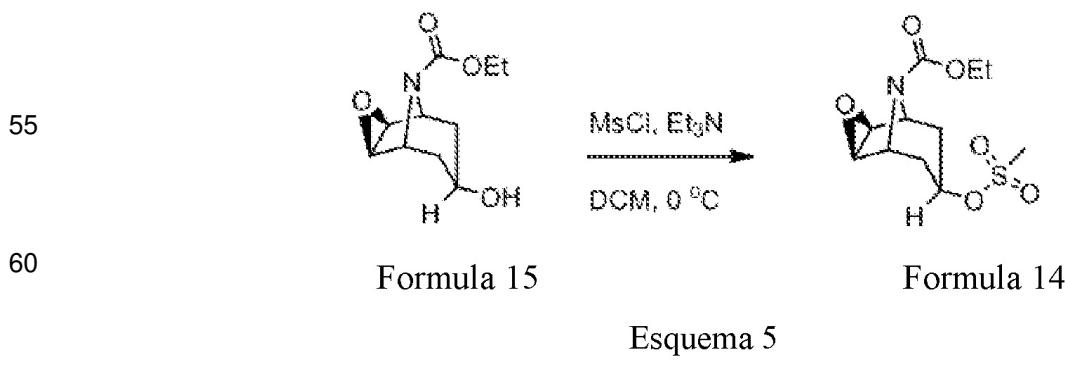
30 Luego la mezcla se filtró, el producto formó esferas que se trituraron y a las que se les añadieron 500 ml de heptano. La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche con un agitador magnético.

35 Despues de agitar la mezcla durante la noche, la suspensión blanquecina todavía contenía esferas que luego se trituraron con una espátula. La suspensión se filtró y el residuo se enjuagó con aproximadamente 300 ml de heptano y se secó al vacío, lo que proporcionó aproximadamente 148 g del producto.

40 Se tomó una muestra y se analizó por ¹HNMR para mostrar que la estructura era coincidente con el compuesto de Fórmula 15 (1R,2R,4S,5S,7r)-etil 7-hidroxi-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]nonano-9-carboxilato), (Figura 4).

45 El residuo se agitó luego en aproximadamente 300 ml de Et₂O durante 1 hora. La suspensión blanca se filtró; y el residuo se enjuagó de nuevo con aproximadamente 300 ml de Et₂O y luego se secó al vacío (bajo flujo de N₂) para producir el compuesto de Fórmula 15 (122 g, 572 mmol, rendimiento del 82%). ¹HNMR (400 MHz, Cloroformo -d) δ 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.44 (d, J=5.9 Hz, 1H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H).

50 El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 5.



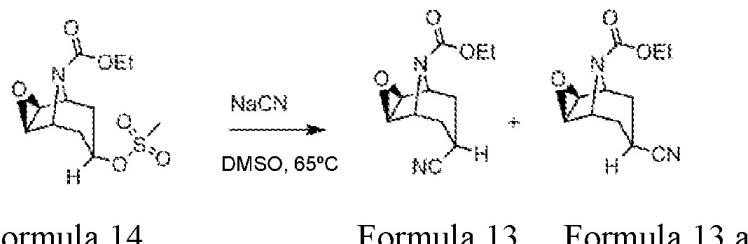
65 Se añadieron gota a gota trietilamina (22,78 g, 225 mmol, 31,4 ml) y mesil-Cl (23,64 g, 206 mmol, 16,08 ml)

a una solución del compuesto de fórmula 15 (40 g, 188 mmol) en DCM (500 ml) a 0° C. Una vez que se hubo completado la adición, se retiró el baño de hielo y la suspensión ligeramente lechosa se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente.

Después de 1 hora, se tomó una muestra y se analizó por TLC que mostró que se había producido la conversión completa. La mezcla de la reacción se lavó luego dos veces con 500 ml de agua. La capa de DCM parecía lechosa y se secó sobre Na_2SO_4 (lo que hizo que la capa fuera más clara), y luego se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite espeso. El aceite se separó dos veces con tolueno para proporcionar 54,2 g de un sólido tostado claro que contenía 21% en peso de tolueno.

El sólido se secó adicionalmente al vacío a 50°C hasta que el peso permaneció constante a 43,2 g (148 mmol; rendimiento del 78,9%) produciendo un compuesto de Fórmula 14 ((1R,2R,4S,5S,7r)-etil 7-((metilsulfonil)oxi)-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0_{2,4}]nonano-9-carboxilato). Se tomó una muestra y la estructura se confirmó por ¹H-NMR (Figura 5). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5.11-5.02 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 6.



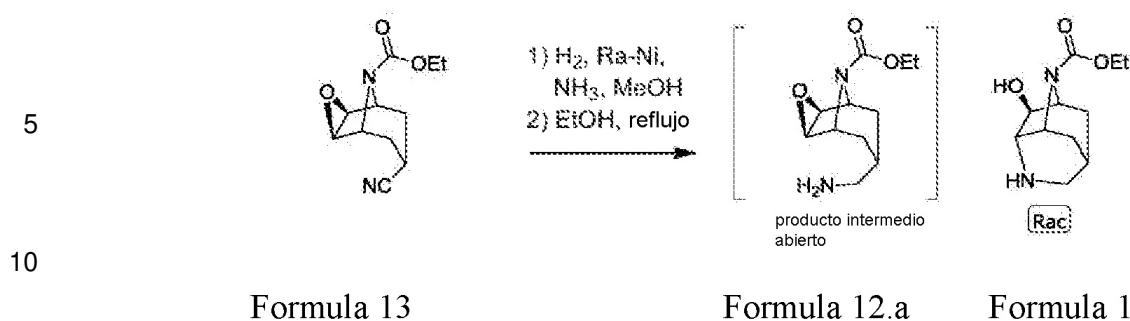
Esquema 6

Se añadieron cianuro de potasio (12,14 g, 186 mmol) y 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano) (0,493 g, 1,864 mmol) a una solución del compuesto de Fórmula 14 (19,89 g, 62,1 mmol, 91%) en 300 ml de sulfóxido de dimetilo seco para formar una solución amarilla pálida que se agitó a 65° C durante dos días y medio, o aproximadamente 65 horas, para producir una solución marrón clara.

Se tomó una muestra y se analizó por TLC (heptano/DME 1:1, se requiere tinción de molibdato), que mostró una conversión limpia al producto deseado (no se observó producto secundario exoepimérico). Sin embargo, en este momento, se descubrió que la reacción no se había completado ya que también se observó material de partida. La agitación continuó durante un total de 118 horas, después de lo cual la solución marrón se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se combinó con un lote adicional antes de dividirse entre 2 l de EtOAc y 2 l de agua.

Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con 1 l de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, un compuesto de Fórmula 13 ((1R,2R,4S,5S,7s)-etyl 7-ciano-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano-9-carboxilato). El producto se purificó por cromatografía en columna de gravedad (750 g de sílice, heptano/[5->50% EtOAc]) para proporcionar 15,1 g de un sólido blanco, o un compuesto de Fórmula 13. Se tomó una muestra y se analizó por ^1H NMR (Figura 6) que demostró que el producto era coincidente con la estructura de la Fórmula 13, aunque el producto contenía el 10% en peso del producto exo-secundario (que no era problemático para las reacciones de seguimiento) y el 7,5% en peso de heptano. El rendimiento combinado de todos los experimentos fue de 7,55 g, o 45% de rendimiento, después de la corrección por el contenido de solvente y producto secundario. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4.53-4.52 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.12 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.24 (t, J =7.1 Hz, 3H).

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 7.

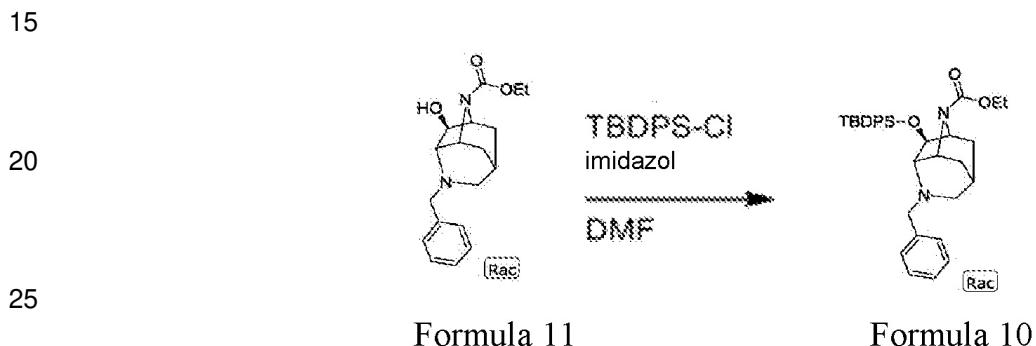


165 mmol) en 1000 ml de diclorometano. Después de 15 minutos se añadió STAB (55,9 g, 264 mmol). Luego se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de la reacción se lavó con 1 l de agua y 1 l de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró hasta la sequedad para proporcionar 55 g del producto reaccionado, que luego se purificó por cromatografía en columna de gravedad (600 g, Hep/5-60% ETOAc) proporcionando: 2,2 g de aducto de exo-Bn2N; y 35,3 g de un compuesto de Fórmula 11 (rac-(2R,3S,6S,7aS)-etil 3-hidroxioctahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato) como se analizó y confirmó por ¹H-NMR (Figura 8B) y MS (Figura 8A).

¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.41-4.02 (m, 5H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.44 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H).

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 9.



Esquema 9

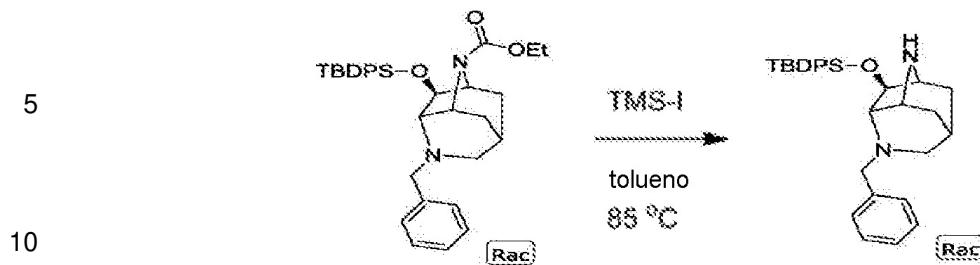
Se añadieron imidazol (15,19 g, 223 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (30,7 g, 112 mmol, 28,7 ml) a una solución del compuesto de Fórmula 11 (35,3 g, 112 mmol) en 100 ml de N,N-dimetilformamida seca para formar una solución amarilla pálida que se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

35 Despues de que se hubo completado la agitación, se tomó una muestra y se analizó por LCMS que mostró que la reacción se había completado.

40 La solución se concentró luego a presión reducida para dar un residuo aceitoso que se diluyó con 750 ml de DCM y se lavó con 750 ml de solución de NaHCO₃ acuosa saturada 1:1 y agua. Luego, la solución se lavó con 750 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar aproximadamente 65 g del producto reaccionado según lo confirmado por TLC.

El producto reaccionado se purificó por cromatografía en columna de gravedad (aproximadamente 600 g, Hep/5-15% EtOAc) que proporcionó 59,5 g, o un rendimiento del 90%, de un compuesto de Fórmula 10 (rac-(2R,3R,6S,7aS)-etyl 4-bencil-3-((terc-butildifenilsil)oxi)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato) como un aceite incoloro muy espeso. Se tomó una muestra y se analizó mediante ^1H NMR (Figura 9B) y LCMS (Figura 9A), que mostró que el producto era coincidente con la estructura de Fórmula 10 y contenía el 6% p/p de heptano. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.72-7.66 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.22-4.03 (m, 3H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 9H).

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 10.

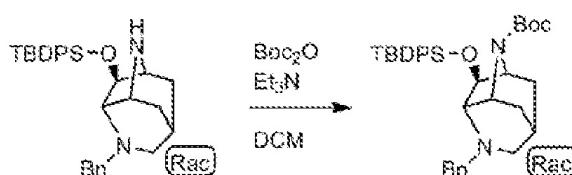


Esquema 10

Se añadió yodotrimetilsilano (75,0 g, 375 mmol, 51 ml) a una solución del compuesto de Fórmula 10 (73,9 g, 124 mmol, 93%) en 1,2 l de tolueno seco para crear una mezcla de reacción amarilla que se agitó a 85° C durante la noche.

Luego se tomó una muestra y se analizó por TLC, que mostró que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción resultante era una solución oscura, y se dejó enfriar a temperatura ambiente (suspensión) y se inactivó con 250 ml de MeOH. La mezcla se concentró luego hasta aproximadamente 250 ml. Despues de lo cual se añadieron 750 ml de DCM y la mezcla se lavó con 750 ml de solución de NaHCO₃ acuosa saturada/H₂O 1:1. Luego se lavó la capa orgánica con 750 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar aproximadamente 72 g, o un rendimiento del 92%, de un compuesto de Fórmula 9 (rac-(2R,3R,6S,7aS)-4-bencil-3-((tert-butyldiphenylsilyloxy)octahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina) como un aceite amarillo/naranja oscuro. Se tomó una muestra y se analizó mediante LCMS (Figura 10) que mostró la masa correcta, y que el producto tenía una pureza de aproximadamente el 80%, con el pico a 0,448 siendo tolueno. ¹HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.69-7.63 (m, 4H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.26-7.12 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 10H).

El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 11.



Esquema 11

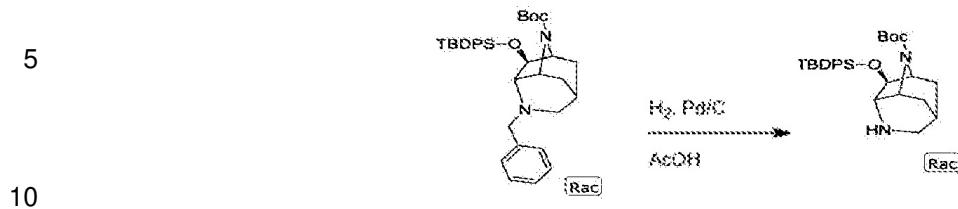
Se añadieron Et₃N (48,3 g, 477 mmol, 0,067 l) y dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) (39,1 g, 179 mmol) se añadió a una solución del compuesto de Fórmula 9 (72 g, 119 mmol, 80%) en 1 l de diclorometano para formar una solución amarilla clara que se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana.

Se tomo una muestra y se analizó por TLC que mostró que la reacción se había completado. La solución se diluyó con 250 ml de DCM y se lavó con 1 l de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 1 l de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar aproximadamente 80 g del producto bruto.

La purificación por cromatografía en columna de gravedad (800 g, heptano/[EtOAc 1-> 10%]) proporcionó 68,4 g, o un rendimiento del 94%, de un compuesto de Fórmula 8 (rac-(2R,3R,6S,7aS)-terc-butil-4-bencil-3-((tert-butyldiphenylsilyloxy)octahydro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato) como un vidrio incoloro.

Se tomó una muestra y se analizó mediante ¹HNMR (Figura 11 A) y LCMS (Figura 11B) que mostró coincidencia entre el producto y la estructura de la Fórmula 8, y además mostró que el producto contenía un 4% p/p de heptano. ¹HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.73-7.65 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 5H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.10-3.92 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.87 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.33-2.77 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.50-1.47 (m, 9H), 1.10-1.02 (m, 10H).

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 12.



Formula 8

Formula 7

Esquema 12

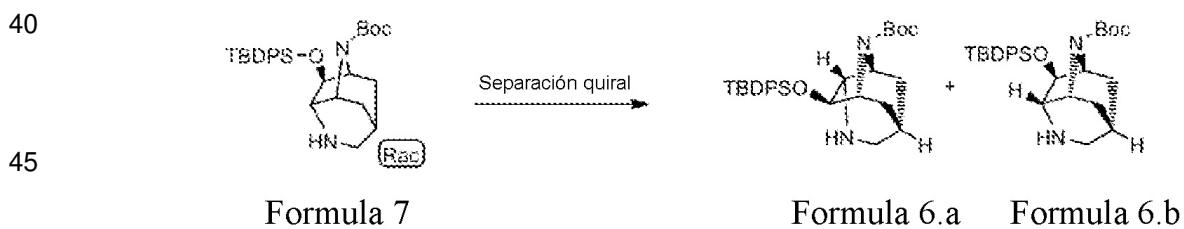
Bajo un flujo de nitrógeno, se añadió paladio, 10% sobre carbón activado (7 g, 125 mmol) a una solución del compuesto de Fórmula 8 (72,9 g, 125 mmol) en 600 ml de ácido acético. El recipiente se cerró y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno creada por un globo.

La mezcla se agitó luego a 50°C durante la noche. La suspensión negra se filtró sobre celite enjuagado con EtOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se separó dos veces con 0,5 l de tolueno, después de lo cual se disolvió en 1 l de éter dietílico.

La capa orgánica se lavó a continuación con 1 l de 10% (p/v) de solución de K_2CO_3 acuosa, 1 l de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida antes de ser separado de nuevo con pentano para proporcionar 58,5 g de un jarabe de color tostado espeso, un compuesto de Fórmula 7 (*rac*-(2*R*,3*S*,6*S*,7*A*)-terc-butil 3-((terc-butildifenilsilil)oxi)octahidro-1*H*-2,6-metanopirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxilato).

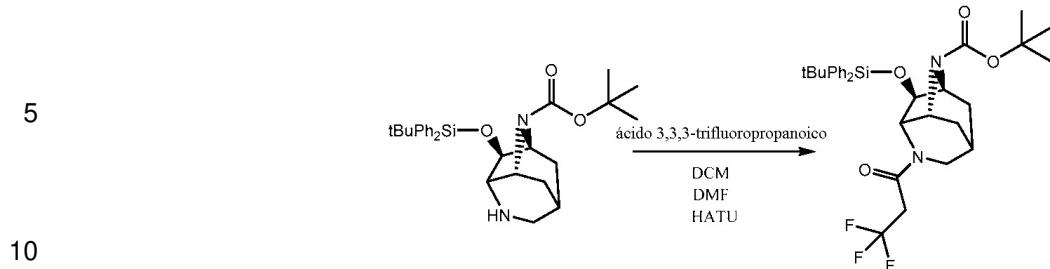
Se tomó una muestra y se analizó mediante ^1H NMR (Figura 12B) y LCMS (Figura 12A) que mostró que el producto era coincidente con la estructura de Fórmula 7 y contenía el 5,1% en peso de tolueno y el 1,3% en peso de *n*-pentano. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.62 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 9H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.05-1.04 (m, 9H).

El compuesto de Fórmula 7 se separó en sus respectivos enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) en una columna Welkho-1 con 90/10 scCO₂/iPrOH + 0,2% de eluyente de isopropilamina como se ilustra en el Esquema 13.



Esquema 13

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 14.



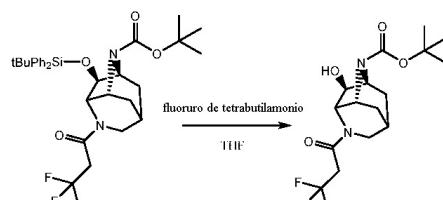
Esquema 14

Se disolvió ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (3,629 ml, 41,1 mmol, 1,5 eq) en DCM (120 ml) y DMF seco (10 ml). Se añadieron DIPEA (7,16 ml, 41,1 mmol, 1,5 eq) y HATU (1-[bis(dimetilamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxidhexafluorofosfato) (15,63 g, 41,1 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esto dio como resultado la formación de una solución transparente de color marrón rojizo.

A esa solución, se añadió una solución del compuesto de Fórmula 6.b (13,5 g, 27,4 mmol) en DCM (100 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con KHSO_4 acuoso 1M (400 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (400 ml), agua (400 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 22,74 g (> 100%) de un compuesto de Fórmula 5 ((2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-((tercbutildifenilsilil)oxi)-4-(3,3,3 trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato) como un aceite marrón.

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 15.



Esquema 15

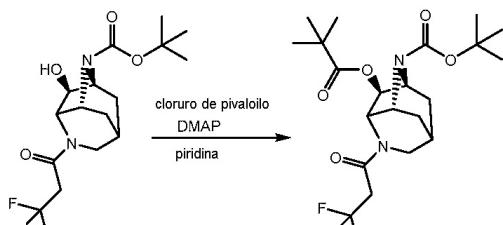
El compuesto de Fórmula 5 (máx. 27,4 mmol) se disolvió en THF seco (115 ml).

Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 82 ml, 82 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante la noche. El análisis de LCMS reveló la conversión completa al material deseado.

La solución se concentró al vacío y se coevaporó dos veces con 50% de EtOAc/heptano (2 x, 100 ml cada uno) para proporcionar 38,66 g de material bruto como un aceite marrón. El material se disolvió en 25% de EtOAc/Et₂O (800 ml) y se lavó con agua (2 x, 600 ml cada uno). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con 25% de EtOAc/Et₂O (400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 15,14 g de material como un aceite marrón.

La purificación por cromatografía en columna de gravitación (gradiente 50% de EtOAc/heptano a 100% de EtOAc) produjo 5,85 g de un compuesto de Fórmula 4 ((2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-hidroxi-4-(3,3,3 trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato) (58% en 2 pasos) como una espuma blanca.

El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 16,



Formula 4

Formula 3

Esquema 16

El compuesto de Fórmula 4 (5.85 g, 16 mmol) se disolvió en piridina (50 ml), seguido de la adición de DMAP (dimetilaminopiridina) (1.96 g, 16.06 mmol) y cloruro de pivaloilo (3.95 ml, 32.1 mmol).

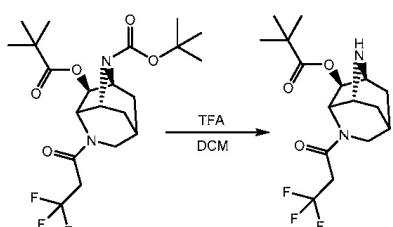
La mezcla de la reacción se agitó durante una noche a 60°C. El análisis de LCMS reveló la conversión completa al material deseado. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (se formó una suspensión marrón clara) y se concentró al vacío.

El residuo se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con una solución KHSO₄ 0,5M acuoso (200 ml) y de NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml). Cada vez la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (50 ml).

25 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para producir 6,8 g de material bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente EtOAc/heptano) proporcionó 5,49 g (76%) de un compuesto de Fórmula 3 ((2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-terc-butil 3-(pivaloiloxi)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato) como una espuma blanca. Análisis LCMS: pureza > 95%, encontrado 449.3 [M+H]⁺ y 393.2 (M-(C4H8)+H⁺).

30

El siguiente paso continuó como se ilustra en el Esquema 17.



Formula 3

Formula 2.

Esquema 17

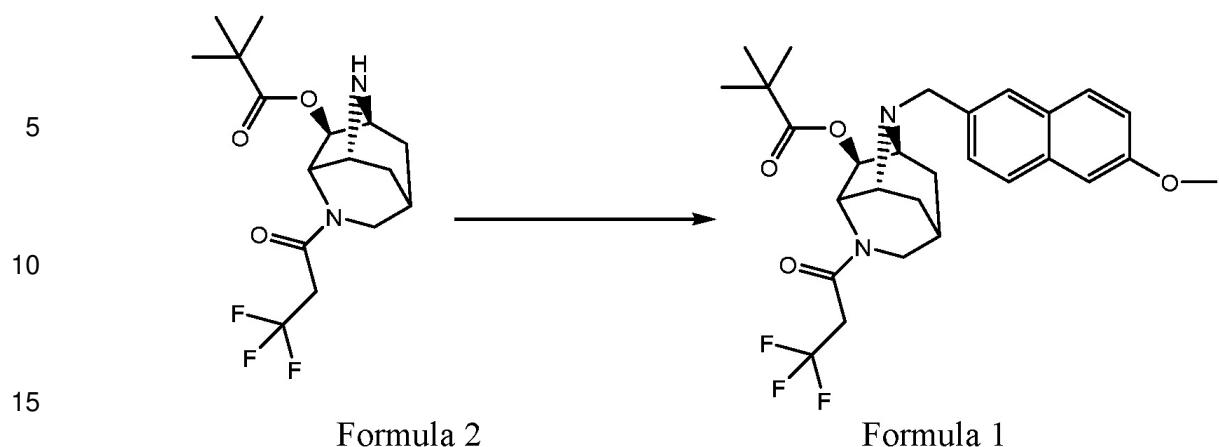
El compuesto de Fórmula 3 (1 g, 2.23 mmol) se disolvió en DCM (20 mL).

Se añadió TFA (ácido trifluoroacético) (8,54 ml, 111 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de LCMS reveló la conversión completa al material deseado.

La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno (2x, 20 ml cada una). El residuo se disolvió en cloroformo (40 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (40 ml). La fase acuosa se extraío con cloroformo (3x, 20 ml cada una).

Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 769,9 mg (99%) de un compuesto de Fórmula 2 ($(2\text{S}^*,3\text{S}^*,3\text{aS}^*,6\text{R}^*,7\text{aR}^*)\text{-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H-2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-3-ilpivalato}$) como un sólido blanquecino. La estructura fue confirmada por ^1H NMR como se muestra en la Figura 13.

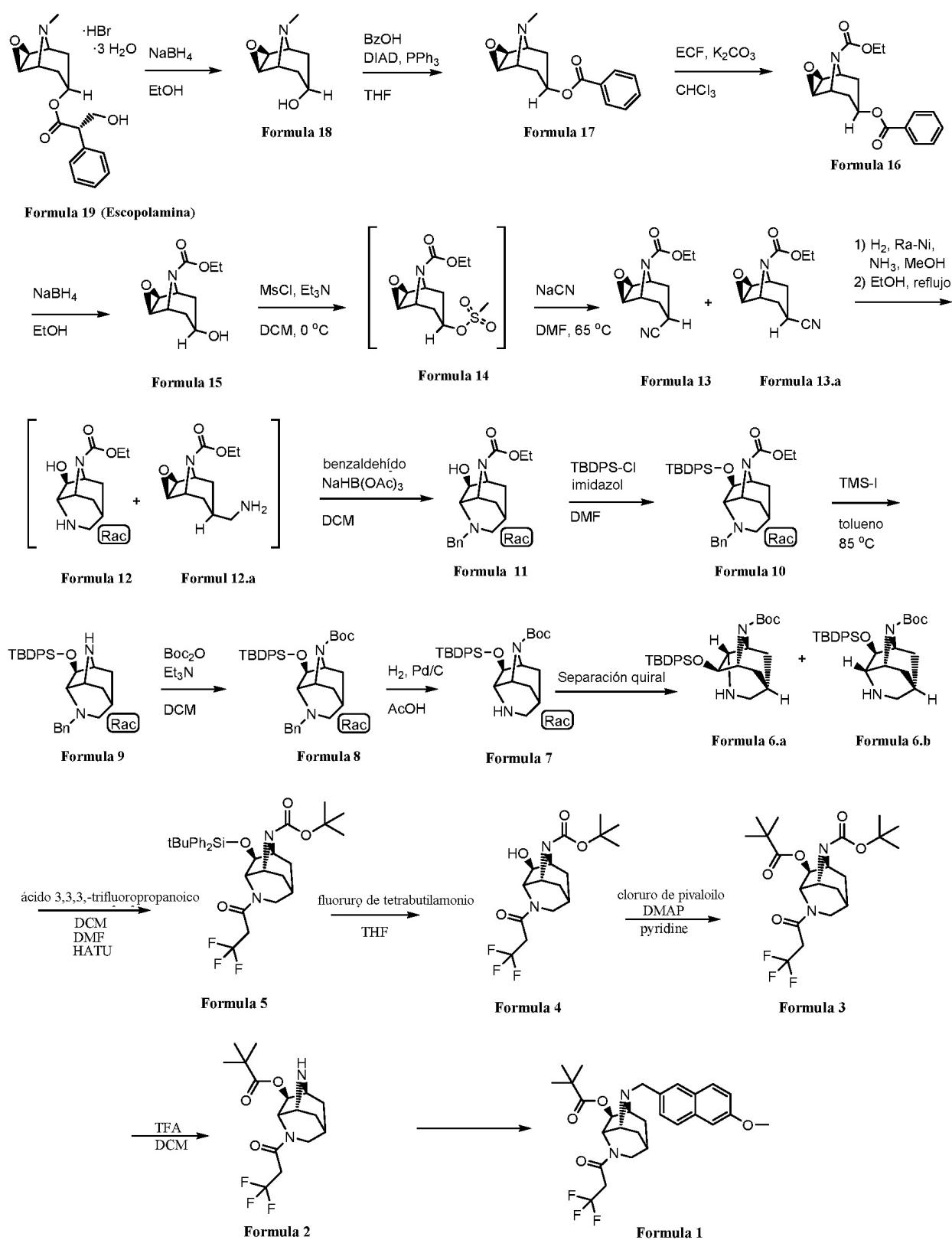
El siguiente paso procedió como se ilustra en el Esquema 18



Esquema 18

Al compuesto de Fórmula 2 (66,6 mg; 0,191 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió 6-metoxi-2-naftalenecarboxaldehído (46,3 mg; 0,191 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de la reacción se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66,9 mg; 0,315 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las mezclas de la reacción se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. La purificación por LCMS preparativa seguida de evaporación de los solventes a presión reducida proporcionó un compuesto de Fórmula 1 ((2S,3S,6R,7aR)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)octahidro-1H,2,6-metanopirrolo[3,2-b]piridin-3-il) pivalato. ($MH^+ = 519.2$).

Una descripción general de estos pasos sintéticos para transformar el reactivo de partida en un compuesto de Fórmula 1 se proporciona en el Esquema 19, a continuación.



Esquema 19

Ejemplo 2: actividad in vivo del compuesto de fórmula 1

La Tabla 7 resume la actividad de Fórmula 1 en modelos de ratón de dolor neuropático después de la administración diaria repetida usando diferentes vías de administración.

Tabla 7: Resumen de la actividad de la Fórmula 1 en modelos animales para dolor neuropático en ratones.

TI	Modelo	Vía	Dosis Probadas (mg/kg)	Nivel de actividad (% de efecto máximo- valor de referencia)	Duración de actividad de efecto máximo	Pico de actividad (T)	Dosis de actividad máxima (mg/kg)
Gabapentina	CCI	IP	150	66%	4-6H	2-3H	150
		SC	150	64%	4-6H	2-3H	150
		SC	150	>100%	4-6H	2-3H	150
Gabapentina	Taxol	SC	150	100%	4 H	2-4H	150
Fórmula 1	Taxol	SC	1,3,10	100%	24 horas	1H-6H	1
Gabapentina	Taxol	PO	150	100%	4 H	2-4H	150
Fórmula 1	Taxol	PO	30	100%	24 H	2-24 H	<30

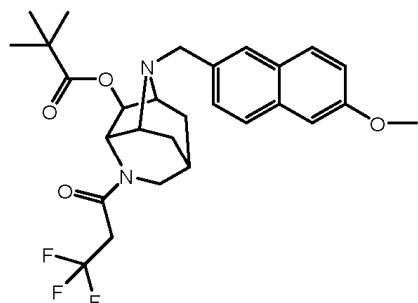
Se pretende que las realizaciones ilustradas y analizadas en esta especificación únicamente enseñen a los expertos en la técnica la mejor forma conocida por los inventores para hacer y usar la invención. Nada en esta especificación debe considerarse como limitativo del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitativos. Las realizaciones de la invención descritas anteriormente pueden modificarse o variarse, sin apartarse de la invención, como apreciarán los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas anteriores.

Debe entenderse que aunque los compuestos de las Fórmulas 1-18 pueden dibujarse con quiralidad específica en aras de la simplicidad, un experto en la técnica reconocería cómo crear y separar estos varios isómeros. Por consiguiente, puede entenderse que todos los isómeros de los compuestos de las Fórmulas 1-18 están dentro del alcance de la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1:

5



10

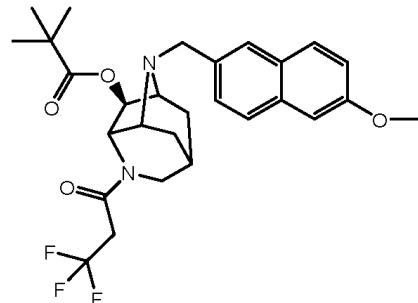
15

Formula 1

20

o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o mezcla de los mismos; opcionalmente en donde la Fórmula 1 es:

25



30

35

o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o mezcla de los mismos.

40

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45

3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar a un sujeto (un humano o un animal) que padece de una afección, enfermedad o trastorno, dicho método comprendiendo administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto;

opcionalmente en donde la afección o trastorno es dolor neuropático o dolor crónico.

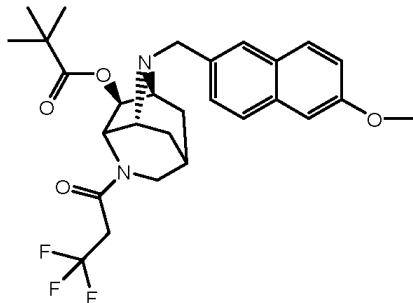
50

4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto se administra para:

- a) efectuar la administración localizada al sujeto; o
- b) efectuar la administración sistémica al sujeto.

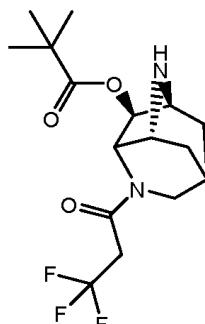
55

5. Un método para elaborar un compuesto de Fórmula 1:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2:

5



10

15

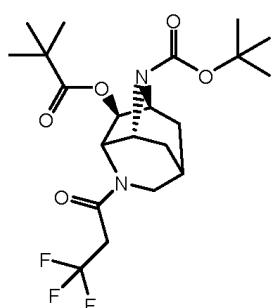
con 6-metoxi-2-naftalencarboxaldehído en presencia de un agente reductor;
 opcionalmente en donde el 6-metoxi-2-naftalencarboxaldehído se añadió antes que el agente reductor;
 opcionalmente en donde el agente reductor es triacetoxiborhidruro de sodio;
 20 opcionalmente en donde el compuesto de Fórmula 1 está separado quiralmente.

6. El método de la reivindicación 5, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 2 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 3:

25

30

35



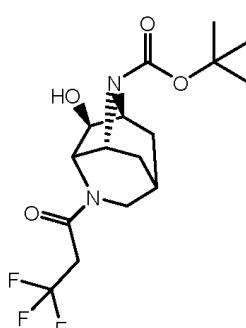
con un ácido; opcionalmente en donde el ácido es ácido trifluoroacético.

40 7. El método de la reivindicación 6, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 3 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 4:

45

50

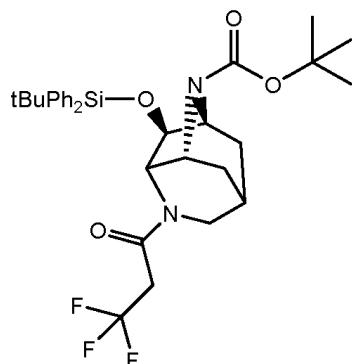
55



con dimetilaminopiridina (DMAP).

8. El método de la reivindicación 7, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 4 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 5:

60



con fluoruro de tetrabutilamonio; opcionalmente en donde la reacción comprende además THF.

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 5 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 6.b:

20

25

30

35

40

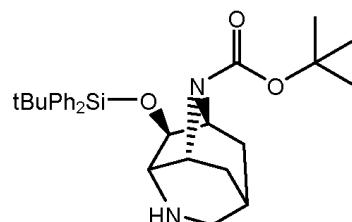
45

50

55

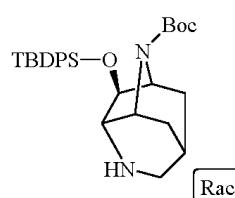
60

65

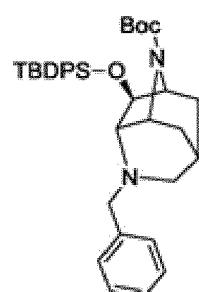


con ácido 3,3,3-trifluoropropanoico;
opcionalmente en donde la reacción comprende además N-N-diisopropiletilamina;
opcionalmente en donde la reacción comprende además triacetoxiborohidruro de (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio3-oxido hexafluorofosfato)sodio.

10. El método de la reivindicación 9, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 6.b separando quiralmente un compuesto de Fórmula 7:



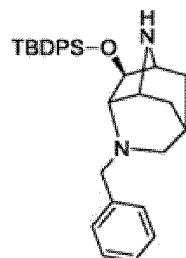
11. El método de la reivindicación 10, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 7 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 8:



con hidrógeno en presencia de un catalizador;
opcionalmente en donde el catalizador comprende paladio; opcionalmente en donde el catalizador es paladio sobre carbono.

12. El método de la reivindicación 11, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 8 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 9:

5



10

15

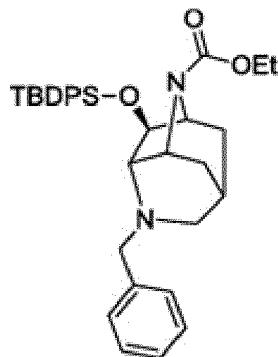
con Boc_2O ;
opcionalmente en donde la reacción comprende además trietilamina (Et_3N).

13. El método de la reivindicación 12, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 9 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 10:

25

30

35



40

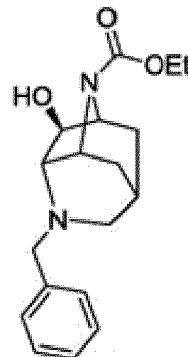
con yodotrimetilsilano;
opcionalmente en donde la reacción tiene lugar a una temperatura por encima de 60º C.

14. El método de la reivindicación 13, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 10 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 11:

45

50

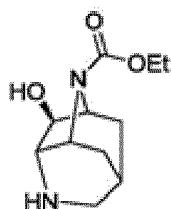
55



con terc-butildifenilclorosilano;
opcionalmente en donde la reacción comprende además imidazol.

15. El método de la reivindicación 14, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 11 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 12:

5

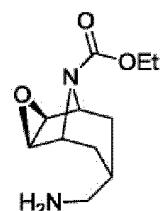


- 10 con benzaldehído;
opcionalmente en donde la reacción comprende además triacetoxiborohidruro de sodio.

15 **16.** El método de la reivindicación 15, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 11 ciclando un compuesto de Fórmula 12.a:

15

20

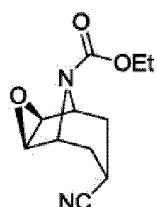


- 25 en un solvente;
opcionalmente en donde el solvente es etanol.

30 **17.** El método de la reivindicación 16, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 12.a haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 13:

30

35

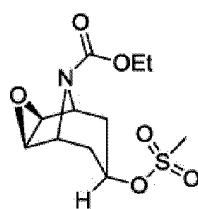


- 40 con hidrógeno en presencia de un catalizador;
opcionalmente en donde el catalizador es níquel Raney.

45 **18.** El método de la reivindicación 17, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 13 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 14:

45

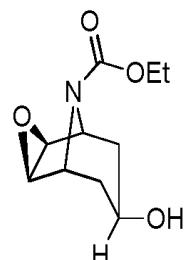
50



- 55 con cianuro de potasio;
opcionalmente en donde la reacción comprende además 18-corona-6.

60 **19.** El método de la reivindicación 18, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 14 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 15:

5



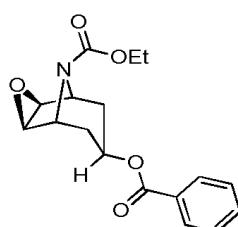
10

con cloruro de mesilo;
opcionalmente en donde la reacción comprende además trietilamina (Et_3N).

15

20. El método de la reivindicación 19, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 15 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 16:

20



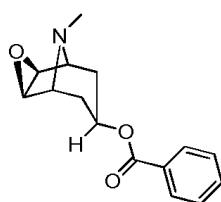
25

con un agente reductor;
opcionalmente en donde el agente reductor es borohidruro de sodio.

30

21. El método de la reivindicación 20, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 16 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 17:

35



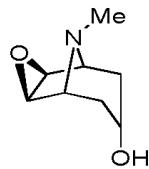
40

con cloroformato de etilo;
opcionalmente en donde la reacción comprende además una base;
opcionalmente en donde la base es carbonato potásico.

45

22. El método de la reivindicación 21, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 17 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 18:

50



55

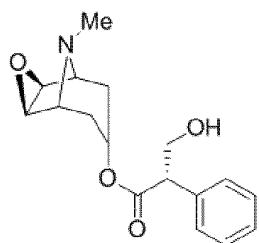
con ácido benzoico en presencia de un agente de activación;
opcionalmente en donde el agente de activación es dietilazodicarboxilato (DEAD) con trifenilfosfina o diisopropil azodicarboxilato (DIAD) con trifenilfosfina.

60

23. El método de la reivindicación 22, que comprende además elaborar el compuesto de Fórmula 18 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 19:

65

5



10

con un agente reductor;
opcionalmente en donde el agente reductor es borohidruro de sodio;
opcionalmente en donde la reacción comprende además HCl en alcohol isopropílico.

15

H-NMR DE UN COMPLEJO DE FORMULA XII (1R,2R,4S,5S)-9-METIL-3-OXA-9-AZATRICICLO[3.3.1.0_{2,4}]NONAN-7OL



ORIGEN	BRIDGER BIOSPIN GmbH
METODO	^1H NMR
SEQUENCIA DE PULSOS	[30]
TIEMPO DE RELAJACION 1s	
SOLVENTE	CDCl ₃
FECHA DE ADQUISICION	2013-08-22T15:00:30
TEMPERATURA	-363 K
NUMERO DE ESCANEOS	16
FRECUENCIA	400 MHz
NUCLEO	1H

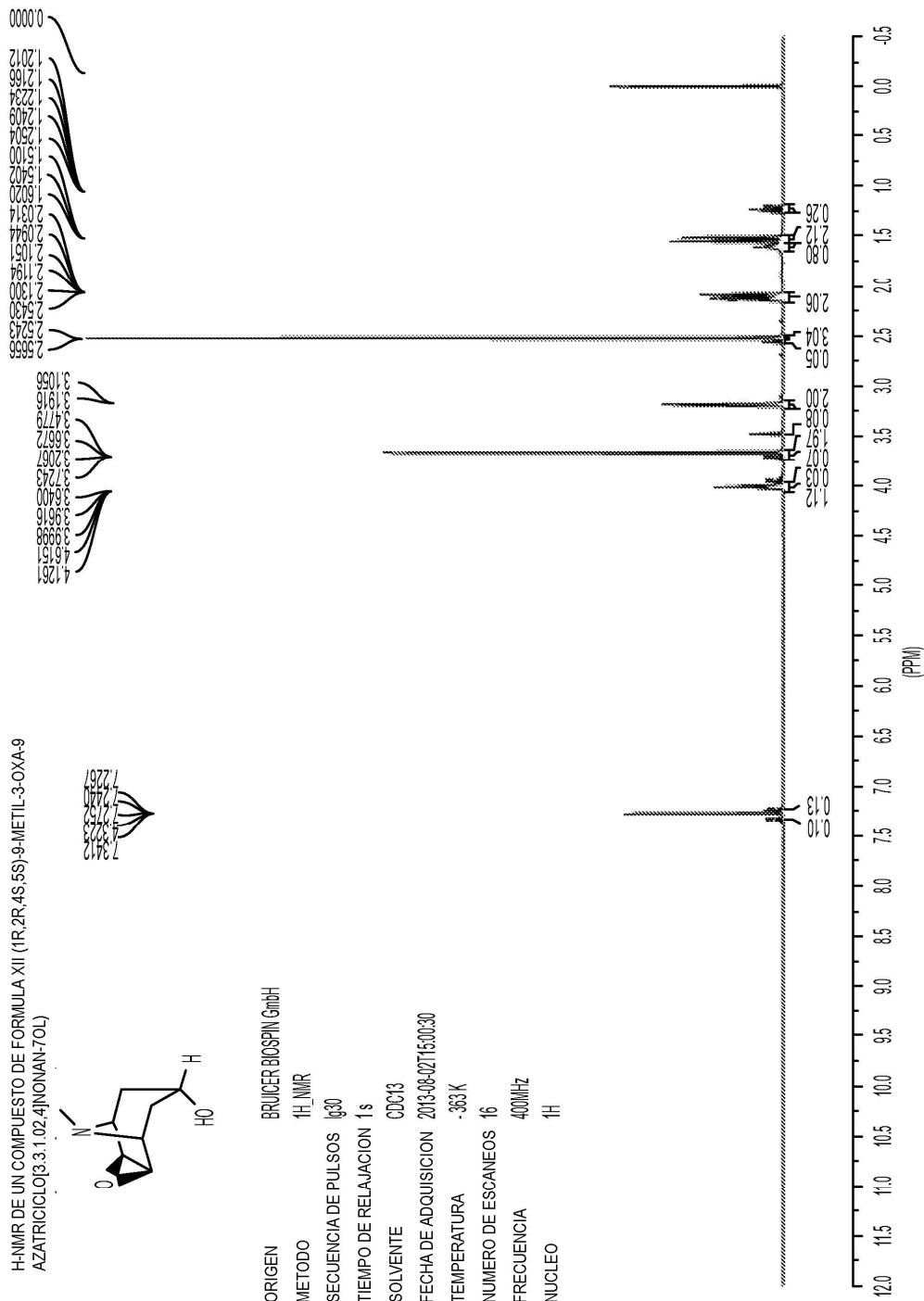


FIG. 1

ESPECTRO DE MASAS DE UN COMPLEJO DE FORMULA XI ((R,2R,4S,5S,7n)-9-METIL-3-OXA-9 AZATRICICLO[3.3.1.0_{2,4}]NONAN-7-IL-BENZOATO)

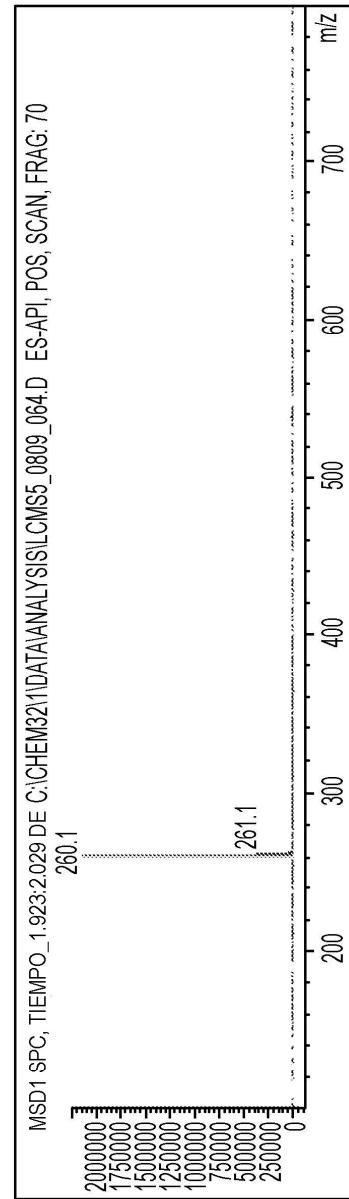
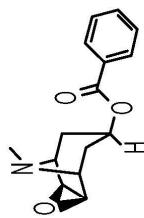
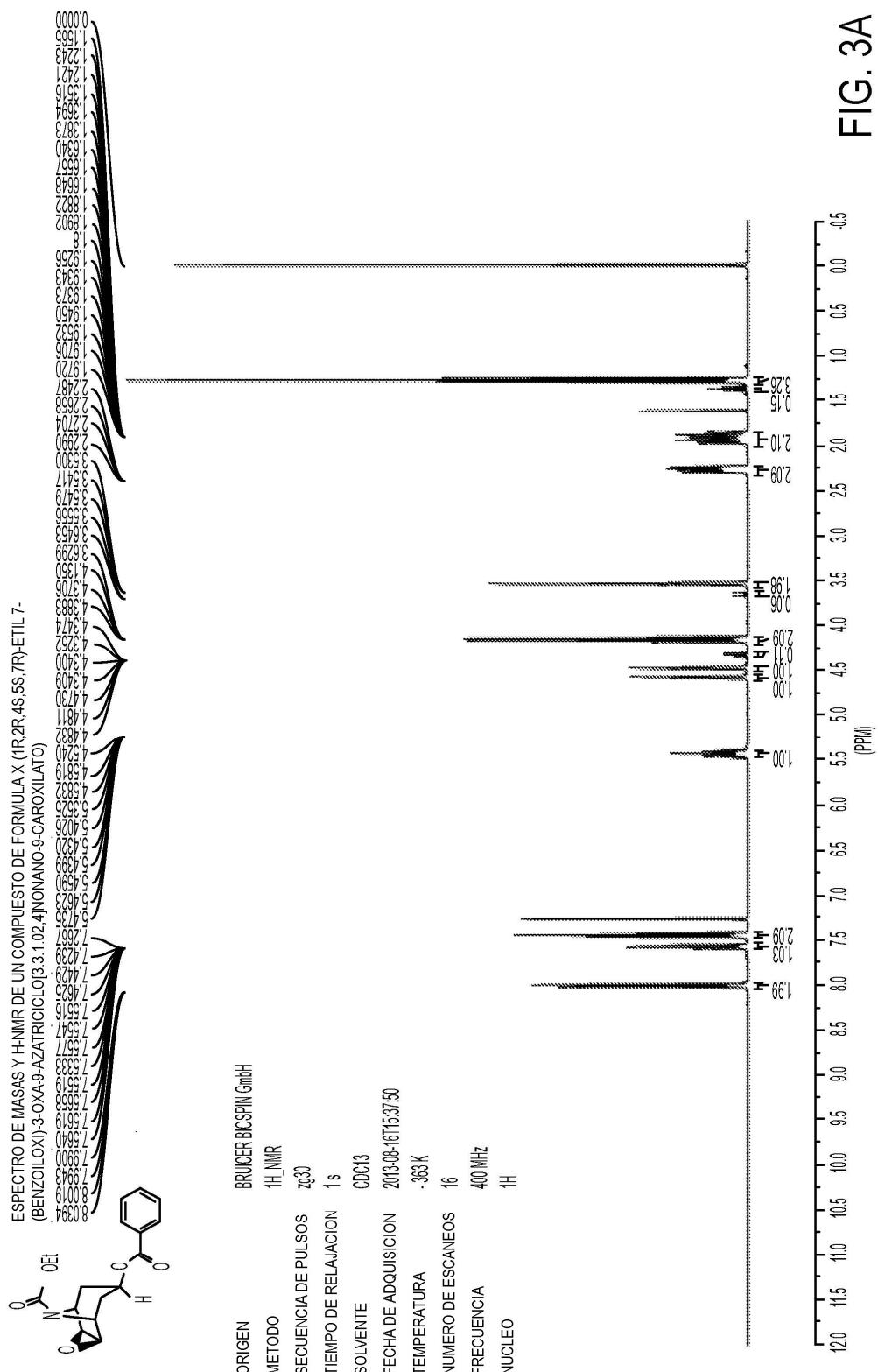


FIG. 2



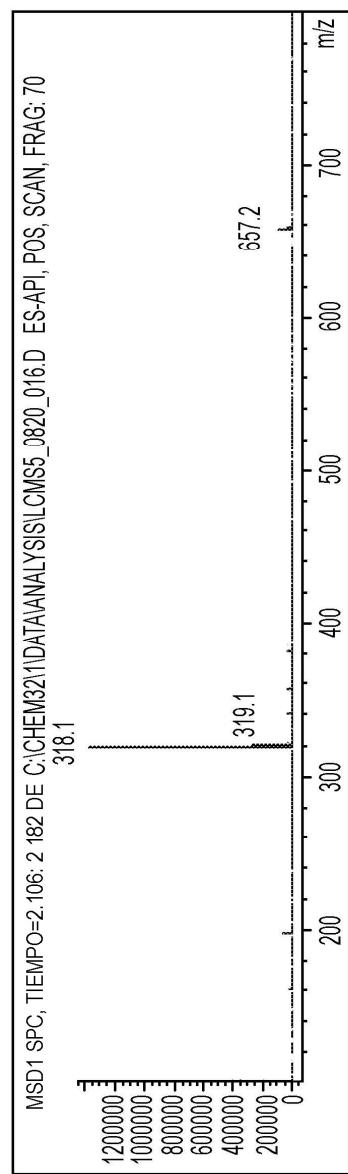
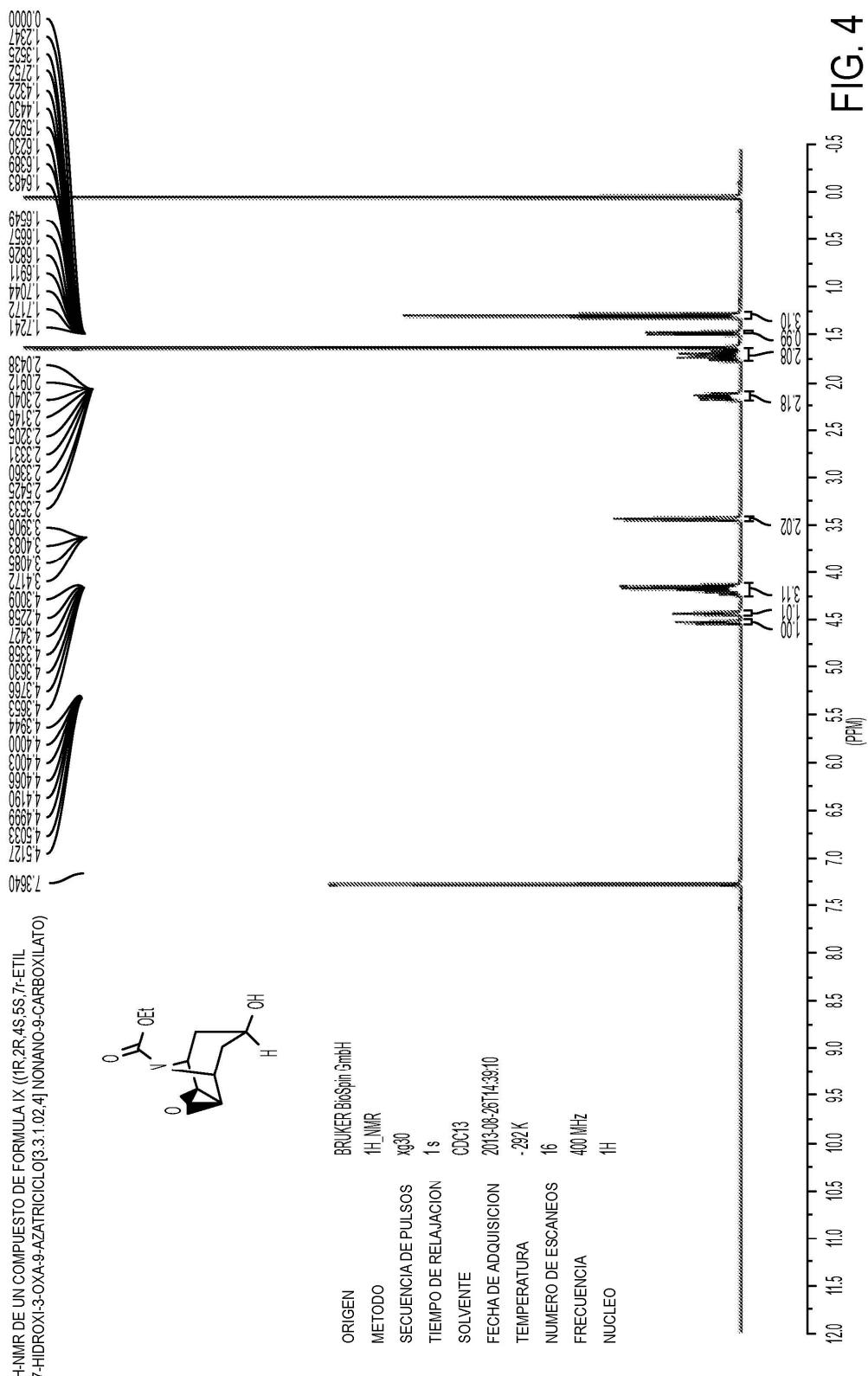
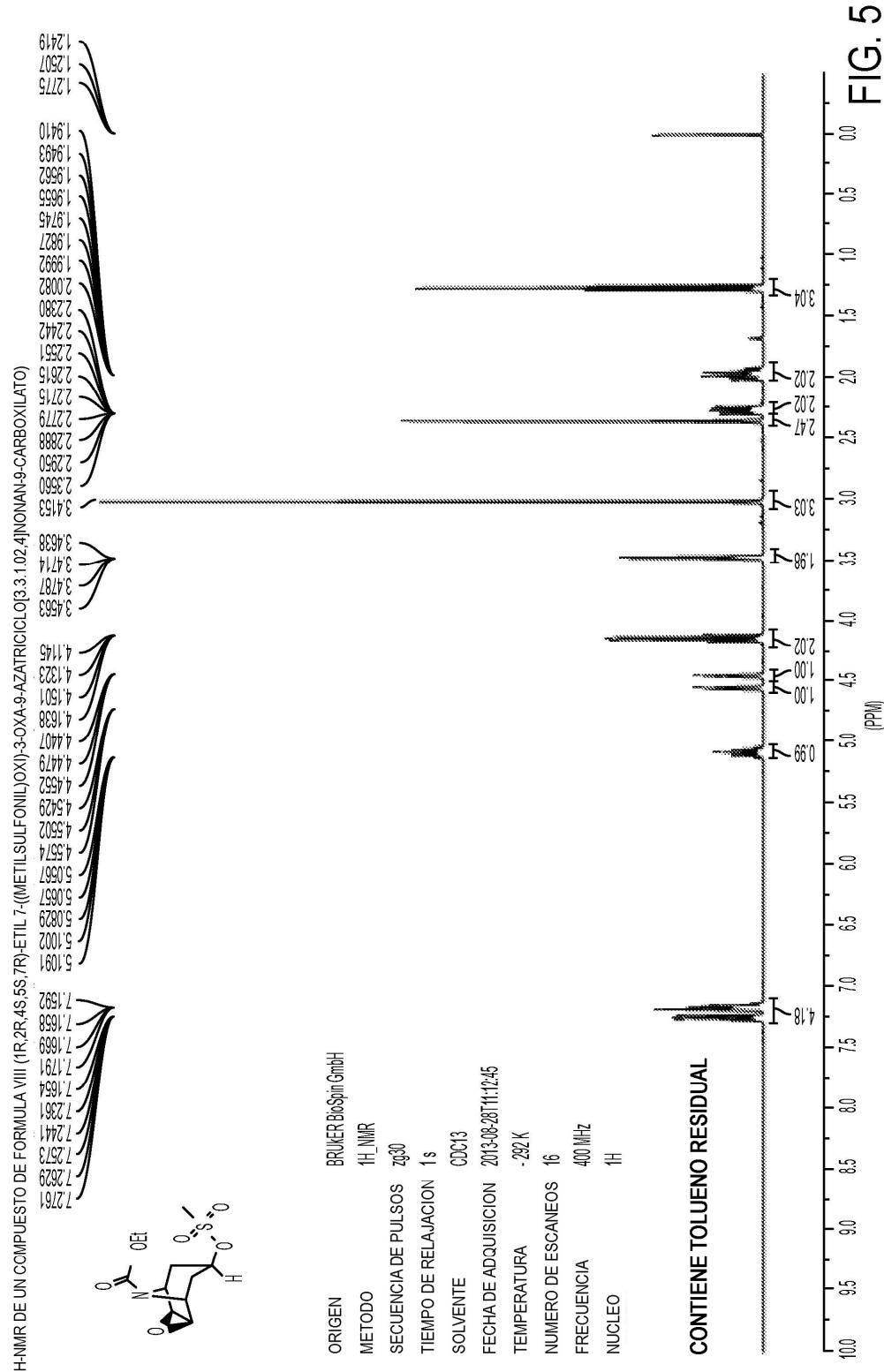
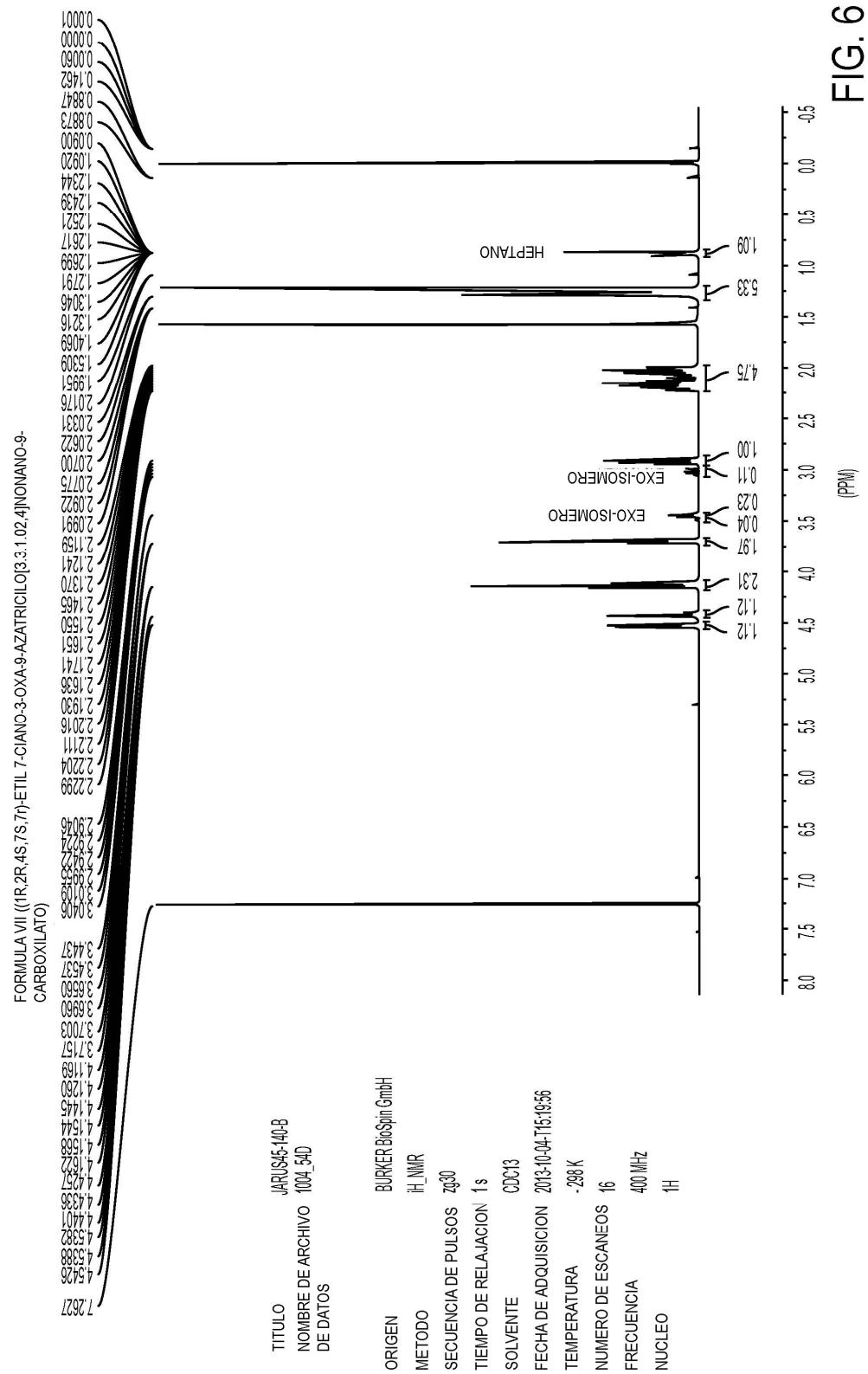


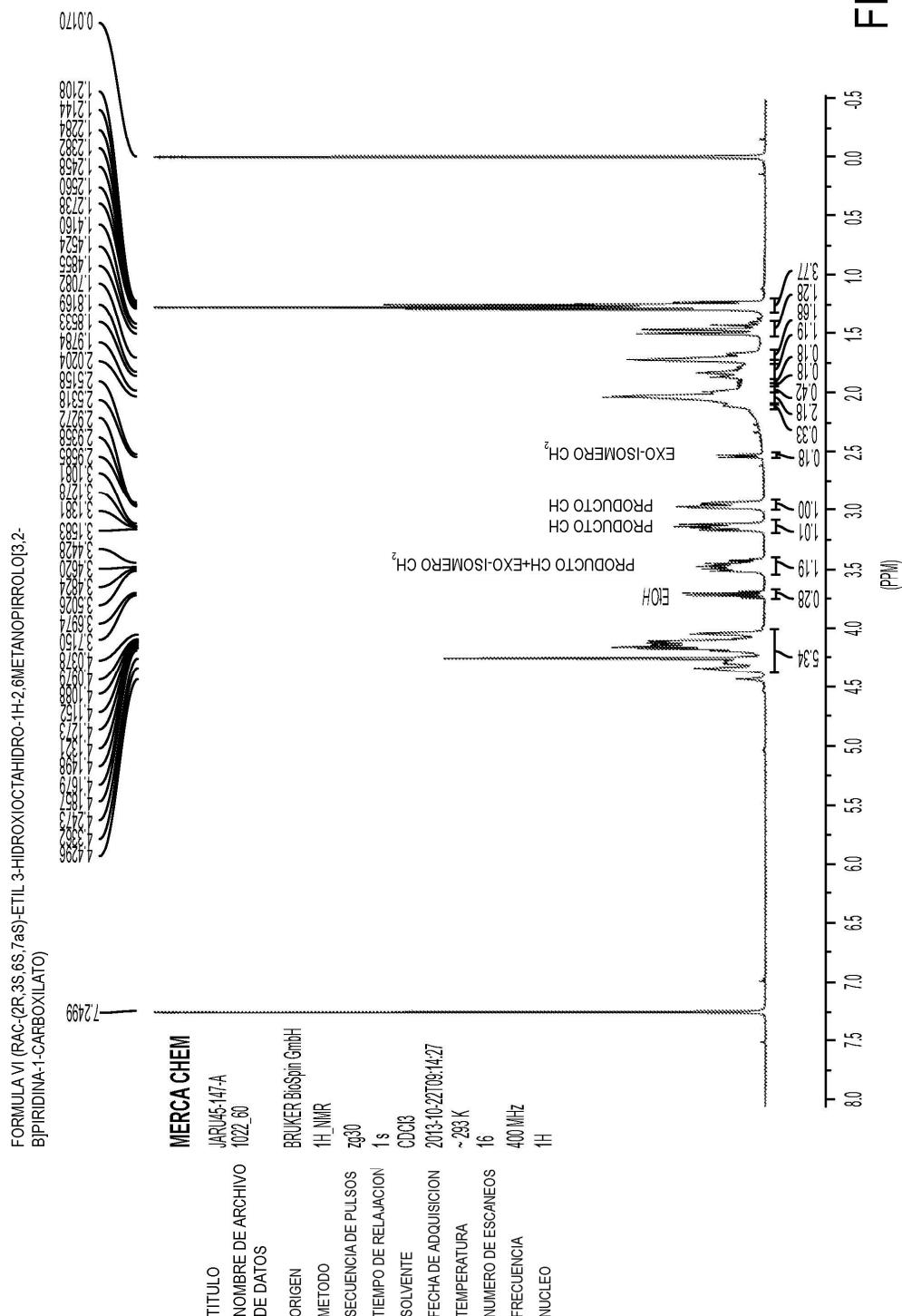
FIG. 3B





ES 2 807 901 T3





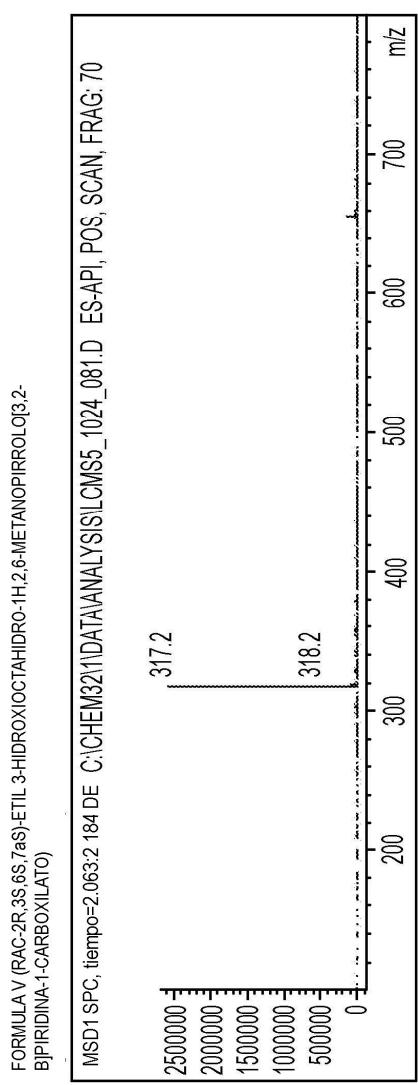


FIG. 8A

ES 2 807 901 T3

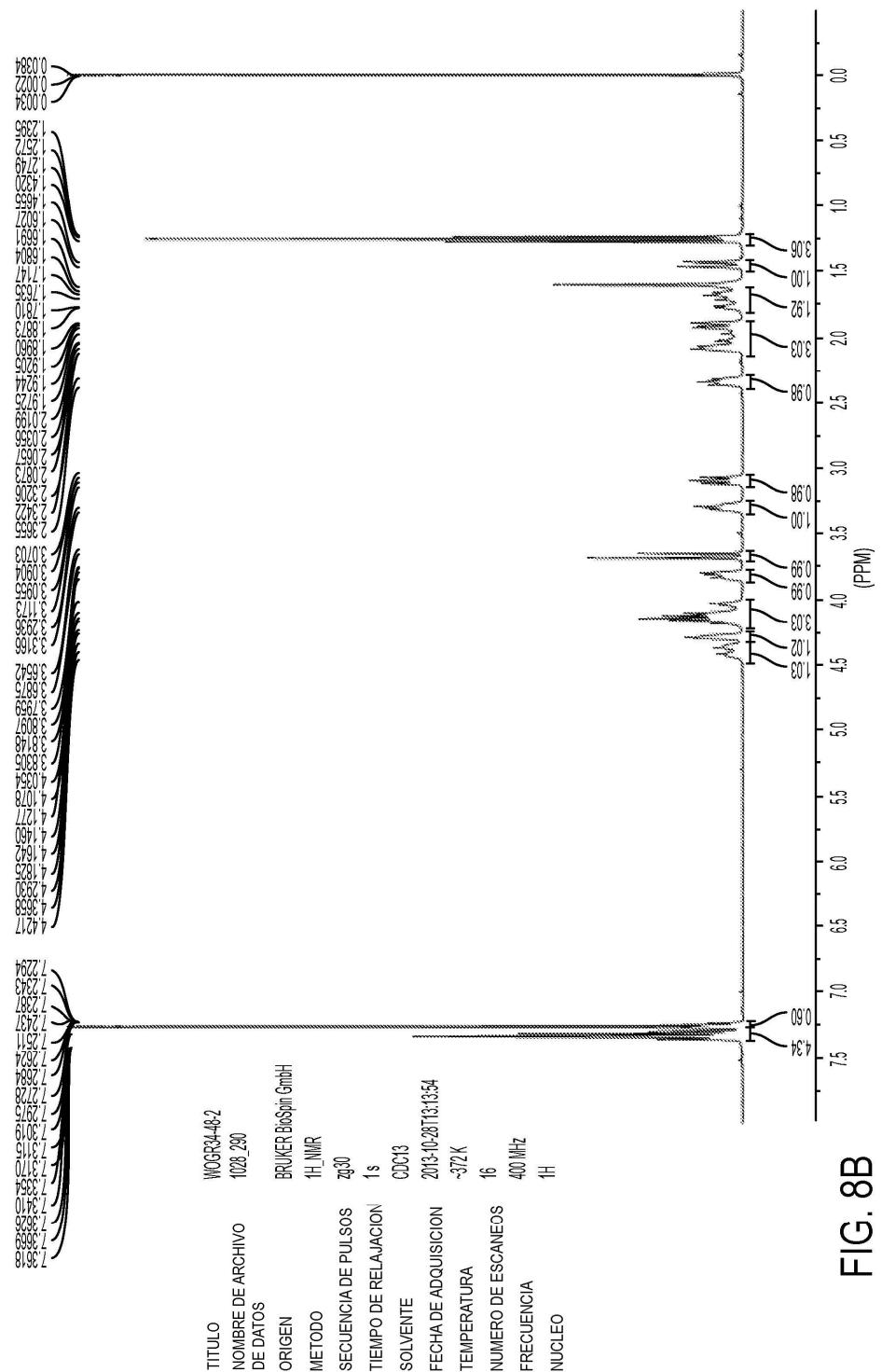


FIG. 8B

FORMULA IV (RAC-(2R,3R,6S,7aS)-ETIL 4-BENZIL-3-((TERC-BUTILDIFENILSILYL)OX)OCTAHIDRO-1H-2,6-METANOPIRROL[3,2-B]PIRIDINA-1-CARBOXILATO

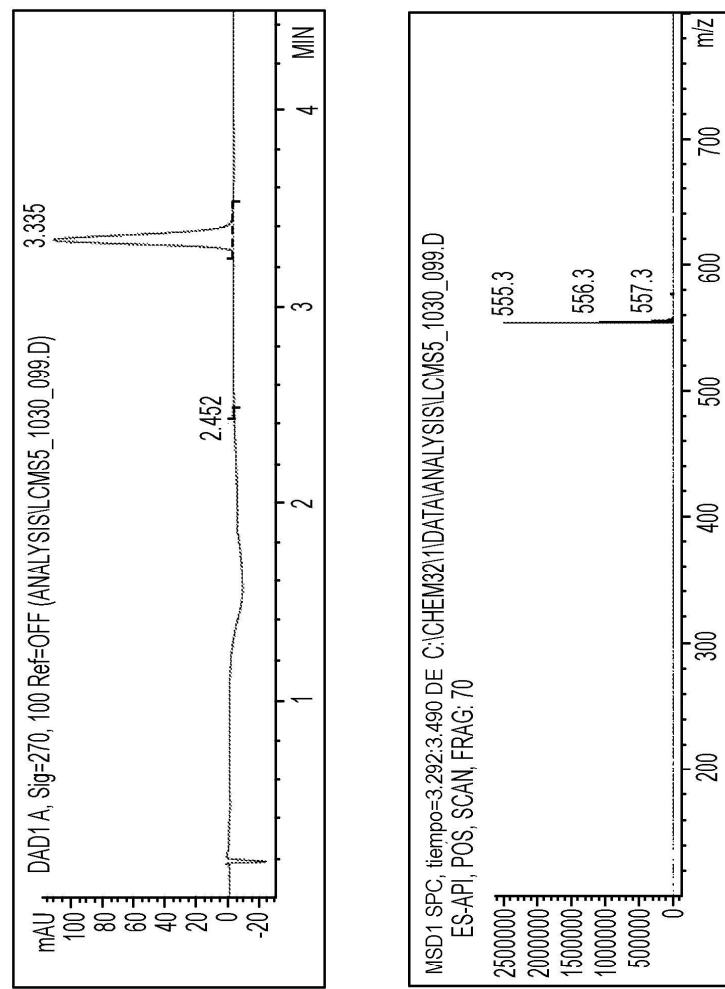


FIG. 9A

ES 2 807 901 T3

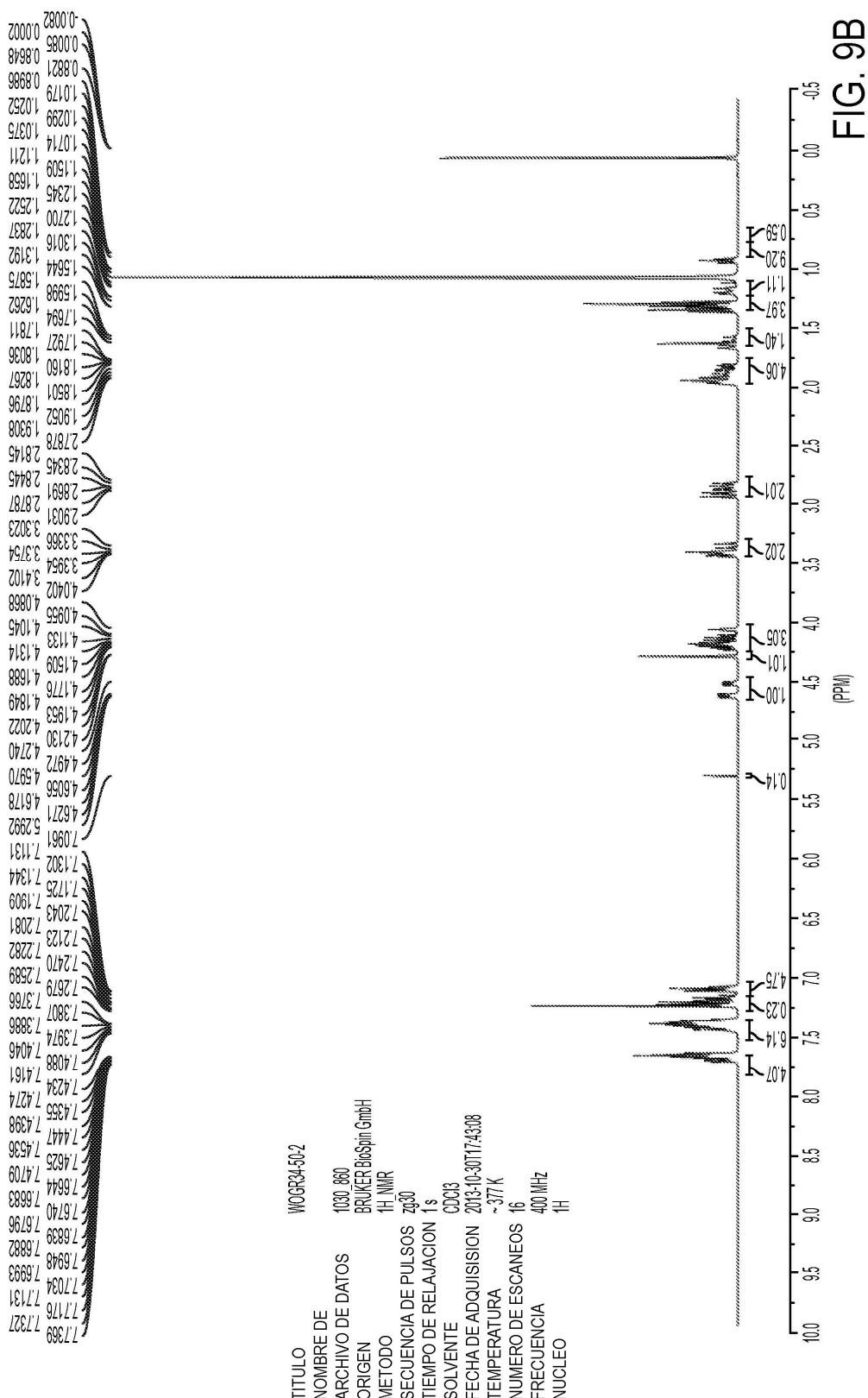


FIG. 9B

FORMULA III (RAC-(2R,3R,6S,7aS)-4-BENCIL-3-((TERC-BUTILDIFENILSILIL)OXI)
OCTAHIDRO-1H-2,6-METANOPIRROLO[3,2-b]PIRIDINA)

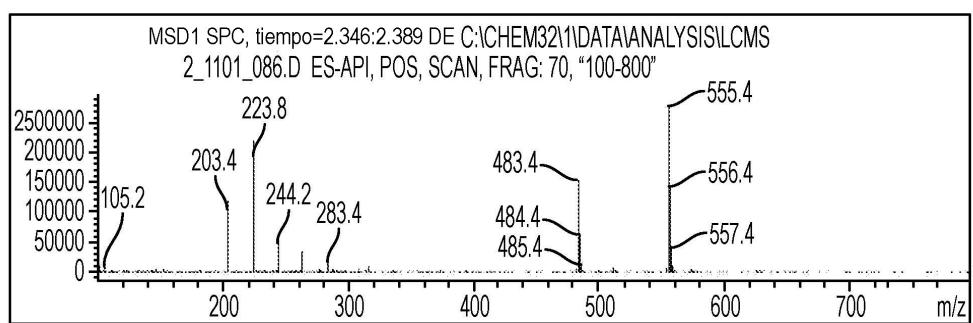
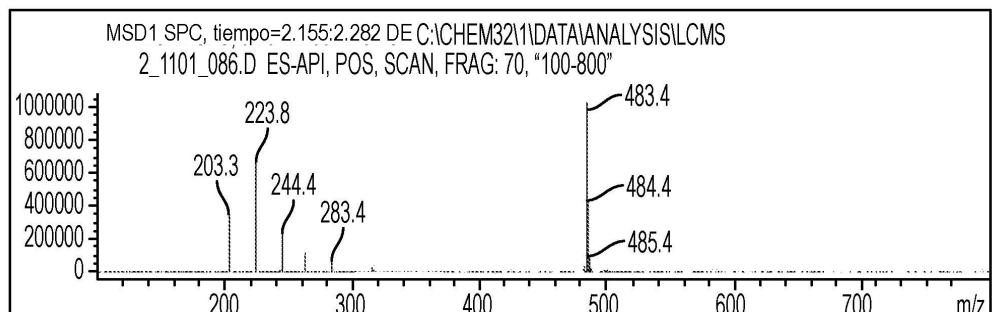
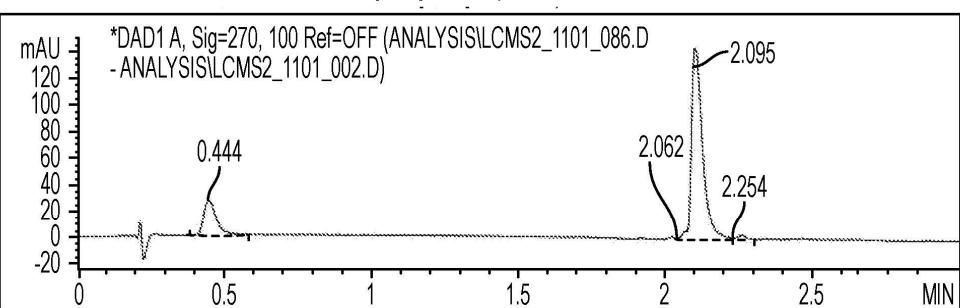


FIG. 10

ES 2 807 901 T3

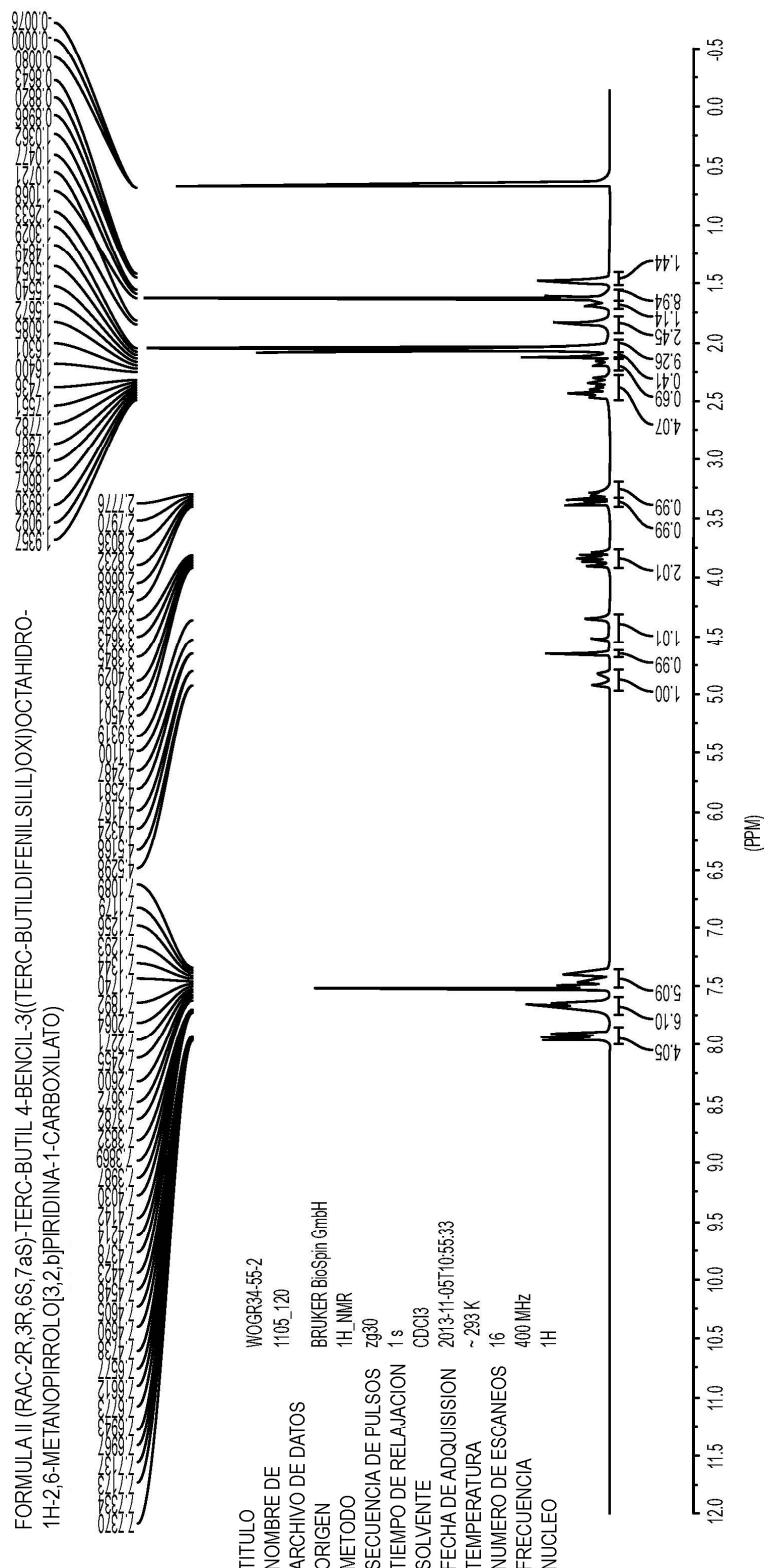


FIG. 11A

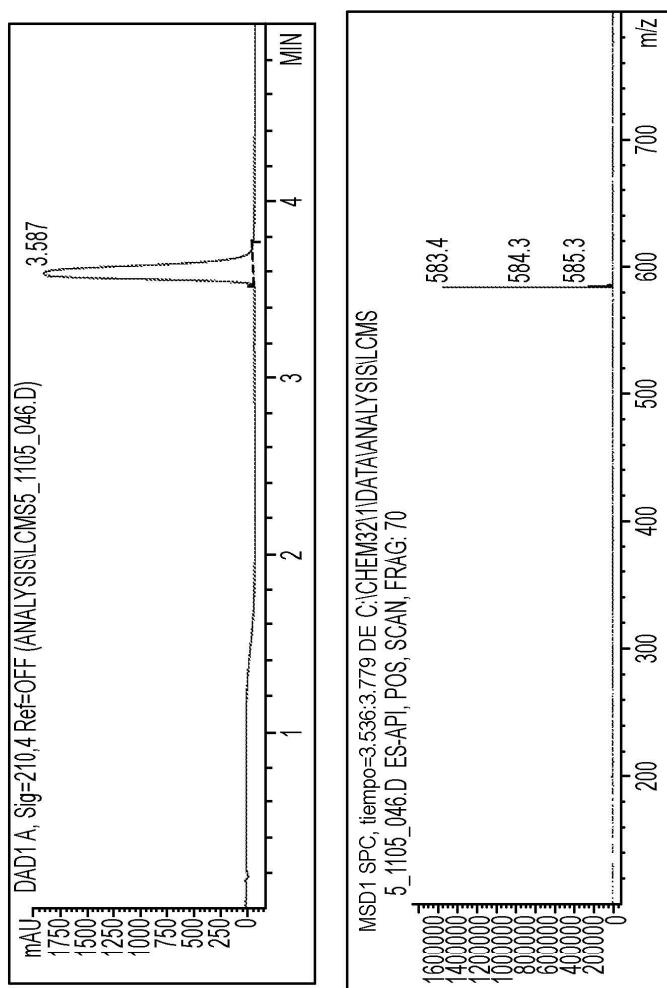


FIG. 11B

FORMULA I (RAC-(2R,3S,6S,7aS)-TERC-BUTYL-3-((TERC-BUTYLIDIFENILSILLI)OXI)
OCTAHIDRO-1H-2,6-METANOPIRROL 0(32,6)PIRIDINA-1-CARBOXILATO)

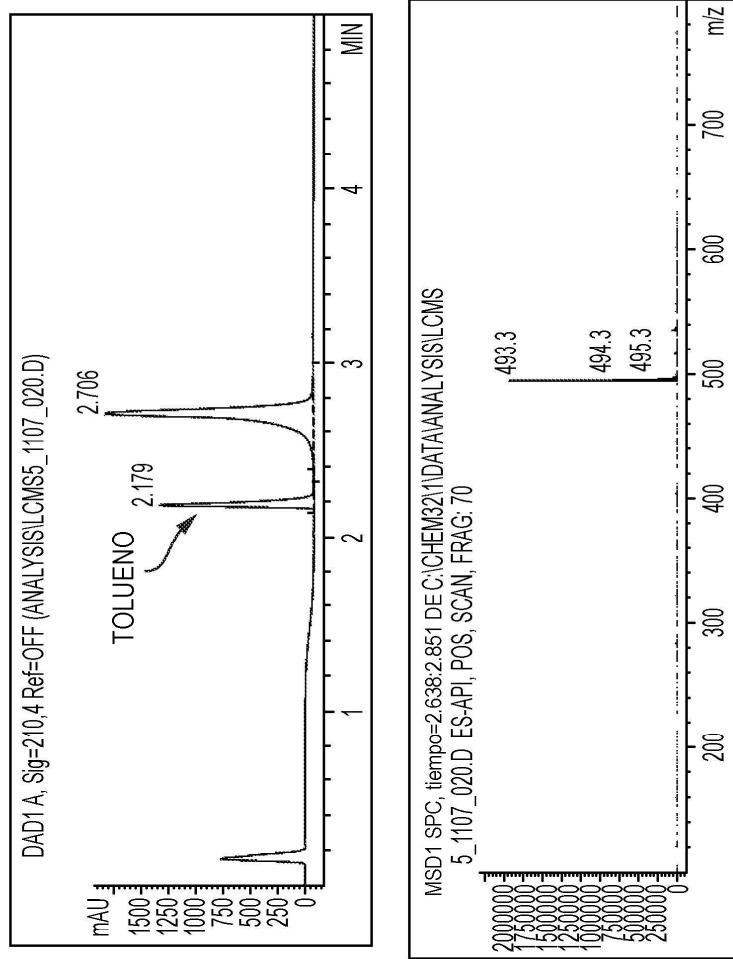


FIG. 12A

ES 2 807 901 T3

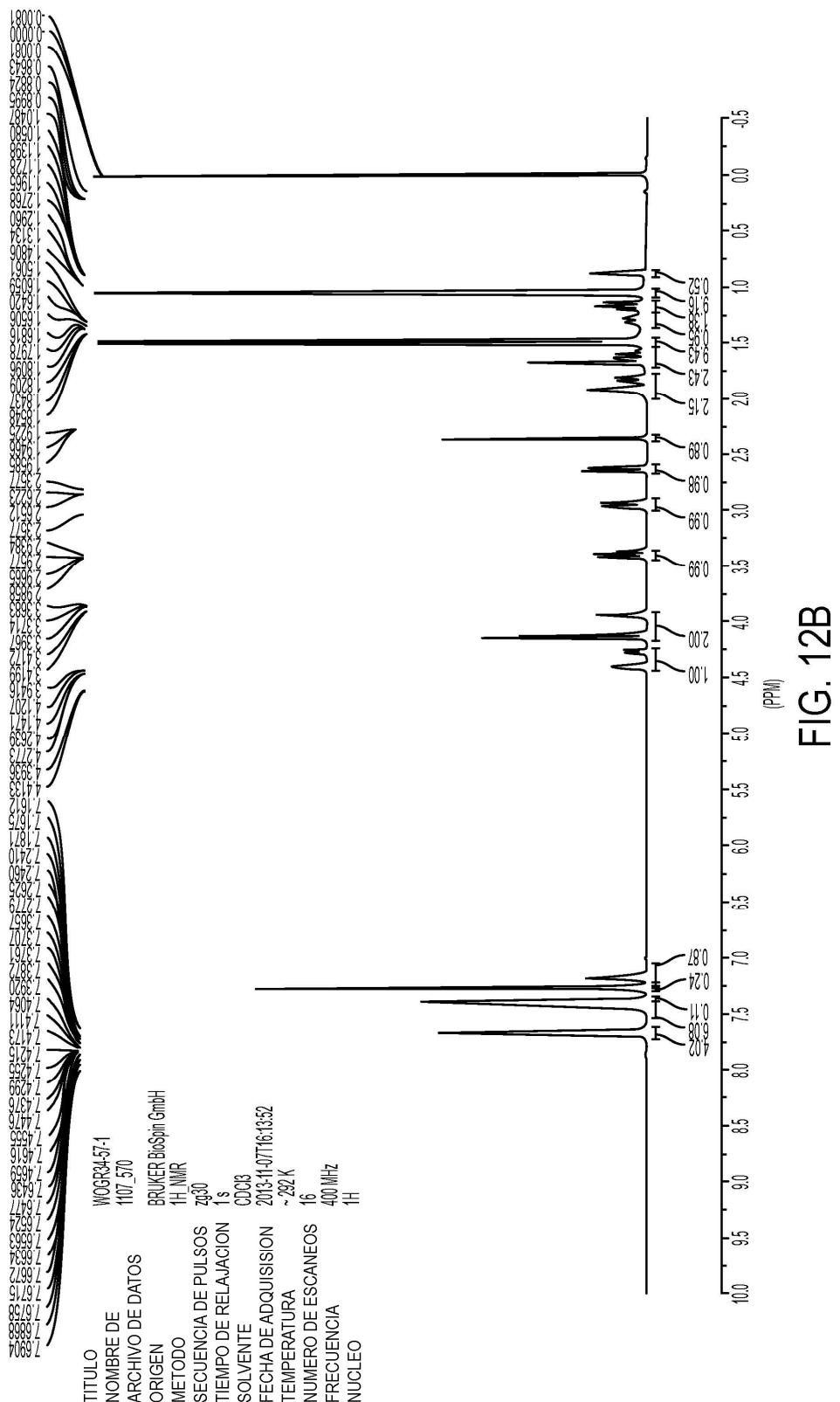


FIG. 12B

