



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 356**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04795238 .7**

(96) Fecha de presentación : **15.10.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1678172**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

(54) Título: **Compuestos azabíclicos para aliviar el dolor y tratar los trastornos del sistema nervioso central.**

(30) Prioridad: **15.10.2003 US 511697 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

(73) Titular/es: **TARGACEPT, Inc.**
200 East First Street, Suite 300
Winston-Salem, North Carolina 27101-4165, US

(72) Inventor/es: **Miao, Lan;**
Miller, Craig H.;
Bhatti, Balwinder S.;
Phillips, Teresa Y.;
Hawkins, Gregory D.;
Mazurov, Anatoly y
Breining, Scott R.

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 356 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 azabíclicos para aliviar el dolor y tratar los trastornos del sistema nervioso central.

5 **Campo de la invención**

La presente invención indica composiciones farmacéuticas, particularmente composiciones incorporadas a compuestos que son capaces de afectar a los receptores acetilcolinérgicos de nicotina (nAChRs). La presente invención también indica los métodos para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos, particularmente condiciones y trastornos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo, y el tratamiento de la adicción, incluyendo la adicción al tabaco y la adicción a los narcóticos y otras drogas, y la obesidad.

Antecedentes de la invención

La nicotina ha sido propuesta para tener un número de efectos farmacológicos. Veá, por ejemplo, Pullan *et al.*, N. Engl. J. Med. 330:811 (1994). Ciertos efectos pueden estar relacionados con la liberación del neurotransmisor. Veá por ejemplo, Sjak-shie *et al.*, Brain Res. 624:295 (1993), donde los efectos neuroprotectores de la nicotina son propuestos. La liberación de la acetilcolina y dopamina por las neuronas una vez que se ha administrado la nicotina ha sido recogida por Rowell *et al.*, J. Neurochem. 43:1593 (1984); Rapier *et al.*, J. Neurochem. 50:1123 (1988); Syor *et al.*, Brain Res. 567:313 (1991) y Vizi, Br. J. Pharmacol. 47:765 (1973). La liberación de norepinefrina por las neuronas una vez administrada la nicotina ha sido recogida por hall *et al.*, Biochem. Pharmacol. 21:1829 (1972). La liberación de serotina por las neuronas una vez administrada la nicotina ha sido recogida por Hery *et al.*, Arch. Int Pharmacodyn. Ther. 296:91 (1977). La liberación de glutamato por las neuronas una vez administrada la nicotina ha sido recogida por Coth *et al.*, Neurochem. Res. 17:265 (1992). Los informes satisfactorios y los recientes estudios han incluido la modulación en el sistema nervioso central (SNC) de glutamato, óxido nítrico, GABA, taquiquinas, citoquinas y péptidos (revisados en Brioni *et al.*, Adv. Pharmacol. 37:153 (1997)). Además, la nicotina potencia el comportamiento farmacológico de ciertas composiciones farmacéuticas utilizadas para el tratamiento de ciertos trastornos de SNC. Veá Sanberg *et al.*, Pharmacol. Biochem. & Behavior 46:303 (1993); Harsing *et al.*, J. Neurochem. 59:48 (1993) y Hughes, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40 (1994). Incluso, otros efectos farmacológicos beneficiosos de la nicotina han sido propuestos. Veá, por ejemplo, Decina *et al.*, Biol. Psychiatry 28:502 (1990); Wagner *et al.*, Pharmacopsychiatry 21:301 (1988); Pomerleau *et al.*, Addictive Behaviors 9:265 (1984); Onaivi *et al.*, Life Sci. 54(3):193 (1994); Tripathi *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 221:91 (1982) y Hamon, Trends in Pharmacol. Res. 15: 36.

Varios compuestos de nicotina han sido estudiados como una parte importante en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos. Veá, por ejemplo, Drug News & Perspectives 7(4):205 (1994); Arneric *et al.*, CNS Drug Rev. 1(1):1 (1995); Arneric *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79 (1996); Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1413 (1996); Lippiello *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422 (1996); Damaj *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390 (1999); Chiari *et al.*, Anesthesiology 91:1447 (1999); Lavy'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999); Holladay *et al.*, J. Med. Chem. 40(28): 4169 (1997); Bannon *et al.*, Science 279: 77 (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, y U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif *et al.*, 5,597,919 to Dull *et al.*, 5,604,231 to Smith *et al.* y 5,852,041 to Cosford *et al.* compuestos de nicotina útiles para el tratamiento de una variedad amplia de trastornos de SNC. Incluso, una amplia variedad de compuestos de nicotina han sido estudiados para que tengan propiedades terapéuticas. Veá, por ejemplo, Bencherif y Schmitt, Current Drug Targets: CNS y Neurological Disorders 1(4): 349 (2002); Levin y Rezvani, Current Drug Targets: CNS y Neurological Disorders 1(4): 423 (2002); O'Neill *et al.*, Current Drug Targets: CNS y Neurological Disorders 1(4): 399 (2002); U.S. Patent Nos. 5,187,166 to Kikuchi *et al.*, 5,672,601 to Cignarella, PCT WO 99/21834 y PCT WO 97/40049, UK Patent Application GB 2295387 y European Patent Application 297,858.

El dolor puede clasificarse de diferentes maneras y puede ser caracterizado por una variedad de genes y etiologías (p.e, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor crónico). La actual terapia de dolor está dominada por dos clases de drogas, las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAIDs) y los opídeos, ambos con una responsabilidad terapéutica significativa. Varios compuestos dirigidos a nAChRs han mostrado ser efectivos en el tratamiento de uno o más clases de dolor en los modelos de animal. Veá por ejemplo, Damaj *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390 (1999); Damaj *et al.*, Neuropharmacology 39:2785-2791 (2000); Chiari *et al.*, Anesthesiology 91:1447 (1999); Lavy'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999); Holladay *et al.*, J. Med. Chem. 40(28): 4169 (1997); Bannon *et al.*, Science 279: 77 (1998); y Bannon *et al.*, J Pharmacol Exp Ther. 285:787-794 (1998). Dependiendo de la etiología del dolor, ambos subtipos de nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ (que son subtipos de nAChR SNC) han sido identificados como objetivos para analgesia. Sería beneficioso proporcionar, con un agente farmacéutico único, alivio múltiples clases de dolor. Sería beneficioso proporcionar tal alivio sin las responsabilidades gastrointestinales de NSAIDs o el abuso potencial de opídeos.

Los trastornos de SNC son un tipo de trastorno neurológico. Los trastornos de SNC pueden ser inducidas por drogas, pueden ser atribuidas a una disposición genética, infección o trauma, o pueden ser de una etiología desconocida. Los trastornos de SNC comprenden los trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y mentales; incluidas enfermedades neurodegenerativas, trastornos de comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivos afectivos. Hay varios trastornos de SNC severos cuyas manifestaciones han sido atribuidas a la disfunción de SNC (es decir, trastornos resultantes de la liberación de niveles inapropiados de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores neurotransmisores, y/o interacción inapropiada entre los neurotransmisores y receptores neurotransmisores). Muchos de los trastornos de SNC pueden ser atribuidos a la deficiencia de cloro, dopamina, norepinefrina y/o

serotonina. Enfermedades comunes de SNC incluyen la demencia pre-senil (aparición temprana en la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia micro-infarto, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, Parkinson, demencia corporal Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, discinesia tardía, hiperdiscinesia, manía, trastorno déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivo y el síndrome de Tourette.

La demencia senil del tipo alzheimer (SDAT), es una enfermedad neurodegenerativa debilitadora, principalmente afecta a los mayores, caracterizada por una disminución progresiva intelectual y de personalidad, también conocida por la pérdida de memoria, de percepción, razonamiento, orientación y de juicio. Una característica de la enfermedad se observa en la disminución de la función de los sistemas colinérgicos y especialmente, una severa depleción de las neuronas colinérgicas (es decir, las neuronas que liberan acetilcolina, que se piensa que es el neurotransmisor implicado en los mecanismos de aprendizaje y memoria). Vea por ejemplo, Jones *et al.*, Intern. J. Neurosci. 50:147 (1990); Perry, Br. Med. Bull. 42:63 (1986); y Sitaram *et al.*, Science 201:274 (1978). Se ha observado que los receptores acetilcolina nicotínicos, que unen la nicotina y otros agonistas nicotínicos con una alta afinidad, son reducidos durante la progresión de SDAT. Vea Giacobini, J. Neurosci. Res. 27:548 (1990) y Baron, Neurology 36:1490 (1986). Así, parece ser deseable proporcionar compuestos terapéuticos que modulan directamente (por ejemplo, que activan directamente) los receptores de nicotina en lugar de acetilcolina o actúan para minimizar la pérdida de los receptores de nicotina.

Ciertos intentos han sido hechos para tratar SDAT. Por ejemplo, la nicotina ha sido sugerida para poseer la capacidad de activar los receptores colinérgicos nicotínicos una vez administrada, y para provocar un aumento en el número de tales receptores en la administración crónica en animales. Vea, por ejemplo, Rowell, Adv. Behav. Biol. 31:191 (1987) y Marks, J. Pharmacol. Exp. Ther. 226:817 (1983). También ha sido propuesto que la nicotina pueda actuar directamente para provocar la liberación de acetilcolina en el tejido del cerebro, para aumentar las funciones cognitivas, y potenciar la atención. Vea, See Rowell *et al.*, J. Neurochem. 43:1593 (1984); Sherwood, Human Psychopharm. 8:155 (1993); Hodges *et al.*, Bio. of Nic. Edit. by Lippiello *et al.*, p. 157 (1991); Sahakian *et al.*, Br. J. Psych. 154:797 (1989); y U.S. Patent Nos. 4,965,074 to Leeson y 5,242,935 to Lippiello *et al.* Otros métodos para tratar SDAT han sido propuestos, incluyendo la U.S. Patent Nos. 5,212,188 to Caldwell *et al.* y 5,227,391 to Caldwell *et al.*, European Patent Application No. 588,917 y PCT WO 96/30372. Otro tratamiento propuesto para SDAT es COGNEX[®], que es un cápsula que contiene hidrocloreto de tacrina, disponible de Parke-Davis Division of Warner-Lambert Company, que preserva los niveles de acetilcolina en los pacientes tratados por el mismo.

La enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad neurodegenerativa debilitante, actualmente de etiología desconocida, caracterizada por temblores y rigidez muscular. Una característica de la enfermedad es que presenta una degeneración de las neuronas dopaminérgicas (es decir, que segregan dopamina). Un síntoma de la enfermedad observada es la pérdida concomitante de los receptores nicotínicos que están asociados con las neuronas dopaminérgicas, y que se creen que modulan el proceso de secreción de dopamina. Vea Rinne *et al.*, Brain Res. 54:167 (1991) y Clark *et al.*, Br. J. Pharm. 85:827 (1985). También se ha propuesto que la nicotina puede mejorar los síntomas de PD, como se discute en Smith *et al.*, Rev. Neurosci. 3(1):25 (1992).

Ciertos intentos se han hecho para tratar PD. Un tratamiento propuesto para el PD es SINEMET CR[®] que es un comprimido de liberación controlada que contiene una mezcla de carbidopa y levodopa, disponible de The Dupont Merck Pharmaceutical Co. Otro tratamiento propuesto para PD es ELDERPRYL[®], que es un comprimido que contiene hidrocloreto de selegilina, disponible de Somerset Pharmaceuticals, Inc. Otro tratamiento propuesto para PD es PARLODEL[®] que es un comprimido que contiene bromocriptina mesilato, disponible de Syoz Pharmaceuticals Corporation. Otro medicamento para tratar PD y otras variedades de enfermedades neurodegenerativas ha sido propuesto en U.S. Patent No. 5,210,076 to Berliner *et al.*

El síndrome de Tourette (TS) es un trastorno neuropsiquiátrico autosomal dominante caracterizado por un rango de síntomas neurológicos y de comportamiento. Los síntomas típicos incluyen (i) la aparición del trastorno antes de la edad de 21 años, (ii) múltiples tics motores y fónicos aunque no necesariamente a la vez, (iii) varianza en la fenomenología clínica de los tics, y (iv) ocurrencia casi diaria de los tics en un periodo de tiempo que excede al año. Los tics motores generalmente incluyen pestañeo del ojo, cabeceo pendular, encogimiento de hombros, y muecas faciales; mientras que los tics fónicos o vocales incluyen carraspeo de garganta, gimoteo, aullido, chasquido con la lengua y pronunciar palabras fuera de contexto. La patofisiología de TS es desconocida, sin embargo se cree que la disfunción neurotransmisora está implicada con el trastorno. En futuras discusiones vea Calderon-Gonzalez *et al.*, Intern. Pediat. 8(2):176 (1993) y Oxford textbook of Medicine, Weatherall *et al.*, eds., p. 218 (1987).

Se ha propuesto que la nicotina es farmacológicamente beneficiosa para la supresión de los síntomas asociados con TS. Ver Devor *et al.*, The Lancet 8670:1046 (1989); Jarvik, Brit. J. of Addic. 86: 571 (1991); McConville *et al.*, Am. J. Psychiatry 148(6): 793 (1991); Newhouse *et al.*, Brit. J. Addic. 86: 521 (1991); McConville *et al.*, Biol. Psychiatry 31: 832 (1992); y Sanberg *et al.*, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S39 (1994). También ha sido propuesto para tratar TS uso HALDOL[®], que es haloperidol disponible de McNeil Pharmaceutical; CATAPRES[®], que es clonidina disponible de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., ORAP[®], que es pimozida disponible de Gate Pharmaceuticals; PROLISIN[®], que es flufenazina disponible de Apothecon Division of Bristol-Myers Squibb Co.; y KLONOPIN[®], que es clonazepam disponible de Hoffmann-LaRoche Inc.

El trastorno de déficit de atención (ADD) es un trastorno que afecta principalmente a niños, aunque ADD puede afectar a adolescentes y adultos. Vea Vinson, Arch. Fam. Med. 3(5): 445 (1994); Hechtman, J. Psychiatry Neurosci. 19

(3); 193 (1994); Faraone *et al.*, Biol. Psychiatry 35(6): 398 (1994) y Malone *et al.*, J. Child Neurol. 9(2): 181 (1994). Los pacientes que sufren este trastorno tienen dificultad para concentrarse, escuchar, aprender y en las actividades complementarias; y son inquietos, nerviosos, impulsivos y fácilmente distraíbles. El trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) incluye los síntomas de ADD con un alto nivel de actividad (p.e, inquietud y movimiento).
 5 Para tratar ADD se ha administrado DEXEDRINE®, que es una cápsula de liberación controlada de sulfato de dextroanfetamina, disponible de SmithKline Beecham Pharmaceuticals; RITALIN®, que es un comprimido que contiene hidrocloruro de metilfenidato, disponible de Ciba Pharmaceutical Company; y CYLERT®, que es un comprimido que contiene premolina, disponible de Abbott Laboratorios. Además, se ha estudiado que la administración de nicotina a un individuo mejora la atención selectiva y constante del individuo. Vea See Warburton *et al.*, Cholinergic Control of
 10 Cognitive Resources, Europsychobiology, Mendlewicz *et al.*, eds., p. 43 (1993) y Levin *et al.*, Psychopharmacology 123:55 (1996).

La esquizofrenia está caracterizada por síntomas psicóticos incluyendo espejismos, comportamiento catatónico, y fuertes alucinaciones, y últimamente en una profunda disminución del afecto psicosocial del sujeto que padece la
 15 misma. Tradicionalmente, la esquizofrenia ha sido tratada con KILONOPIN®, que está disponible en comprimidos que contienen clonazepam, disponible de Hoffmann-LaRoche Inc.; THORAZINE®, que está disponible en comprimidos que contienen clorpromacina, disponible de SmithKline Beecham Pharmaceuticals; y CLORAZTL®, que es un comprimido que contiene clozapina, disponible de Syoz Pharmaceuticals. Tales neurolépticos se creen que son efectivos como resultado de la interacción de la trayectoria dopaminérgica de la CNS. Además, una disfunción dopaminérgica
 20 en los individuos que sufren de esquizofrenia ha sido propuesta. Vea Lieberman *et al.*, Schizophr. Bull. 19:371 (1993) y Glassman, Amer. J. Psychiatry 150:546 (1993). La nicotina ha sido propuesta para ser efectiva en la modulación de la disfunción neurotransmisora asociada con la esquizofrenia. Vea Merriam *et al.*, Psychiatr. Annals 23: 171 (1993) y Adler *et al.*, Biol. Psychiatry 32:607 (1992). Vea también Freedman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 94:587 (1997).

Es deseable proporcionar un método útil para la prevención y tratamiento de una condición o trastorno mediante administración de un compuesto nicótico a un paciente susceptible a o que sufre de tal condición o trastorno. Sería
 25 más beneficioso proporcionar a los individuos que sufren de ciertos trastornos (p.e, enfermedades CNS) una interrupción de síntomas de estos trastornos mediante la administración de composiciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo siendo farmacológicamente nicótico para que tenga ese efecto beneficioso (p.e, iniciado el funcionamiento de CNS) pero que no proporcione ningún efecto secundario significativa. Sería muy deseable proporcionar
 30 una composición farmacéutica que incorpore un compuesto que interactúe con los receptores nicotínicos, tal que estos tengan el potencial para afectar al funcionamiento de CNS, ya los métodos de tratamiento usen los compuestos y composiciones. La presente invención facilita tales compuestos, composiciones y métodos.

Existen subtipos de nAChRs en los sistemas nerviosos central y periférico, pero la distribución de los subtipos es heterogénea. Por ejemplo, los subtipos que son predominantes en el cerebro de los vertebrados son $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, y $\alpha 4\beta 2$ mientras que estos predominan en el ganglio y son $\alpha 3\beta 4$ y donde las uniones neuromusculares son $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$ y $\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$ (vea por ejemplo Dwoskin *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents 10:1561 (2000) y Schmitt y Bencherif, Annual Reports
 40 in Med. Chem. 35: 41 (2000)). Una limitación de estos compuestos nicotínicos es que provocan efectos indeseables farmacológicos debido a su interacción con nAChRs en los tejidos periféricos (por ejemplo, mediante estimulación de los subtipos nAChR del músculo y de los ganglios). Sería deseable tener componentes, composiciones y métodos para prevenir y/o tratar varias condiciones o trastornos (p.e, trastornos CNS), incluyendo el alivio de los síntomas de estos trastornos, donde los compuestos muestran farmacológicamente nicotina con un efecto beneficioso en CNS nAChRs (p.e, iniciado el funcionamiento de CNS), pero sin efectos asociados significativas en los nAChRs periféricos
 45 (compuestos específicos para CNS nAChRs, sin efectos significativas en los músculos receptores cardiovasculares y esqueléticos).

La liberación de la dopamina se cree que está asociada con la "recompensa" fisiológica asociada con el consumo de estas sustancias de adicción. La modulación de la liberación de la dopamina ha sido propuesta para tratar la adicción.
 50 La modulación del receptor $\alpha 4\beta 2$ es un camino para la liberación de la dopamina, y podría ser al menos parte del mecanismo en el que la mecamilamina es efectiva para tratar la adicción a la droga. Sin embargo, es deseable en algunos casos modular la liberación de dopamina sin la actividad antagonizadora $\alpha 4\beta 2$. Así, la capacidad de unión de una variedad de ligandos con alta afinidad y selectividad para receptores más que $\alpha 4\beta 2$, y que modula la liberación de dopamina, son de interés.

Una limitación de algunos compuesto nicotínico es que ellos están asociados a varios efectos secundarios no deseados, por ejemplo, mediante la estimulación de los músculos y ganglios receptores. Sería deseable tener componentes, composiciones y métodos para tratar y/o prevenir los trastornos en el sistema nervioso central, y tratar y/o prevenir
 60 la adicción a la droga, promoción y/o el cese de tabaco, e inhibiendo obesidad, donde los compuestos muestran un efecto farmacológicamente beneficioso (p.e, inhibición de la secreción de dopamina), pero sin los efectos secundarios asociados. La presente invención proporciona tales compuestos, composiciones y métodos.

Resumen de la invención

Compuestos y métodos para prevenir y/o tratar las condiciones o trastornos, tal como trastornos CNS, son descritos.
 65 El método relacionado con la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de heteroaril-sustituido azabicycloalqueno o azabicycloalcano, incluyendo formas enriquecida enantioméricamente de la misma. También están descritas las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de estos compuestos y los métodos de prepara-

ción de los compuestos. Las composiciones incorporan un compuesto que, cuando se emplea en cantidades efectivas, tiene la capacidad de interactuar con el nAChRs relevante de un sujeto, y de ahí tiene la capacidad de actuar como agente terapéutico en la prevención o tratamiento de los condiciones o trastornos. Las composiciones farmacéuticas preferidas contienen componentes noveles de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas son útiles para prevenir y/o tratar las condiciones o trastornos, tales como trastornos CNS y dolor. Las composiciones farmacéuticas proporcionan un beneficio terapéutico a los individuos que sufren de las condiciones y trastornos y que muestran manifestaciones clínicas de tales condiciones y trastornos. Los compuestos, administrados con las composiciones farmacéuticas, pueden ser empleados en cantidades efectivas para (i) mostrar nicotina farmacológica y que afecta a los sitios receptores nicotínicos relevantes, (p.e, actuó como moduladores farmacológicos en los receptores nicotínicos), y (ii) modular la segregación del neurotransmisor, de ahí prevenir o suprimir los síntomas asociados con estas enfermedades. Además, los componentes tienen el potencial para (i) aumentar el número de nAChRs del cerebro del paciente, (ii) mostrar los efectos neuroprotectivos y (iii) cuando se emplean en cantidades eficaces, no causan apreciables efectos secundarios adversos (p.e, subida significativa de la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, efectos negativos significativas en el tracto gastrointestinal, y efectos significativas en los músculos esqueléticos). Los componentes y las composiciones farmacéuticas incluyendo los mismos se cree que son seguros y efectivos para prevenir el tratamiento de varias condiciones o trastornos.

En una realización, los componentes y composiciones farmacéuticas incluidas pueden ser utilizadas en métodos para el tratamiento de adicción a la nicotina, adicción a las drogas y/o obesidad. En esta realización, la función de los componentes mediante la disminución de la liberación de dopamina, no afecta significativamente al receptor $\alpha 4\beta 2$. La disminución de la liberación de dopamina resulta en una “recompensa” fisiológica menor asociada con la administración de nicotina o drogas ilícitas, que así ayuda a superar la adicción.

Los anteriores y otros aspectos de la presente invención están explicados en detalle en la descripción detallada y los ejemplos indicados abajo.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí serán mejor entendidos en referencia a las siguientes realizaciones preferidas. Las siguientes definiciones serán de utilidad en la definición del objetivo de la invención:

El término usado aquí como “aromático” se refiere a anillos aromáticos y heteroaromáticos de 3 a 10, preferiblemente de 5 y 6 elementos de anillo.

El término usado aquí como “especies que contienen grupos aromáticos” se refiere a las regiones que son o incluyen un grupo aromático. De acuerdo con esto, las regiones bencil y fenil están incluidas en esta definición, y están incluidas o son un grupo aromático.

El término usado aquí como radicales alquil C_{1-6} (radicales alquil menores) contiene desde 1 a 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluye regiones cicloalquil C_{3-6} y radicales alquil que contienen regiones cicloalquil C_{3-6} .

El término utilizado aquí como radicales alcoxi C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena lineal o ramificada, y también incluye radicales cicloalcoxi C_{3-6} y radicales alcoxi que contiene regiones cicloalxil C_{3-6} .

Como aquí se usa, radicales arilo son seleccionados de fenil, naftil, e indenil.

Como aquí se usa, radicales heteroaril contienen de 3 a 10 elementos, preferiblemente 5 o 6 elementos, incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados del oxígeno, sulfuro y nitrógeno. Ejemplos de adecuadas regiones de anillos de 5 elementos heteroaril incluyen, furil, tienil, pirroil, imidazolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, tetrazolil, triazolil y pirazolil. Ejemplos de adecuadas regiones de anillos de 6 elementos heteroaril incluyen piridinil, pirimidinil, pirazinil y piridazinil, los cuales piridinil y pirimidinil son los preferidos.

Como aquí se usa, halógeno es cloruro, yoduro, fluoruro o bromuro.

Como aquí se usa, radicales heterociclilo contienen de 3 a 10 elementos incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, sulfuro y nitrógeno. Ejemplos de adecuadas regiones heterociclíficas incluyen, pero no están limitadas a, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, isotiazolidinil, tiazolidinil, isoxazolidinil, oxazolidinil, piperazinil, oxanil (tetrahidropiranil), y oxolanil (tetrahidrofuranil).

Como aquí se usa, radicales cicloalquil contienen de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de adecuados radicales cicloalquil incluyen, pero no están limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexil, cicloheptil, y ciclooctil.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen ácidos inorgánicos además de sales como cloruros, bromuro, sulfatos, fosfatos y nitratos; ácidos orgánicos además de sales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, y

ascorbato; sales con ácido amino acídico tales como aspartato y glutamato; sales de metal alcalino como sales de sodio y potasio; sales de alcalino térreos como sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio; sales de bases orgánicas tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitlohexilamina, y sal de N, N'-dibenziletilendiamina; y sales con ácidos amino básicos como sal de lisina y sal de arginina. Las sales podrían estar en algunos casos hidratados o solvatados con etanol. Sales representativas son proporcionadas como se describe en U.S. Patent Nos. 5,597,919 to Dull *et al.*, 5,616,716 to Dull *et al.* y 5,663,356 to Ruecroft *et al.*

Como aquí se usa, "agonista" es una sustancia que estimula su parte de unión, normalmente un receptor. La estimulación está definida en el contexto de un particular ensayo, o puede ser evidente en la literatura de la discusión presente que hace una comparación a un factor o sustancia que es aceptada como "agonista" o "antagonista" de la particular parte de unión bajo circunstancias similares como se aprecia por los entendidos en la técnica. La estimulación puede definirse respecto a un incremento de un particular efecto o función que es inducida mediante la interacción del agonista o agonista parcial con la parte de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como aquí se usa, "antagonista" es una sustancia que inhibe su parte de unión, normalmente un receptor. La inhibición está definida en el contexto del particular ensayo, o puede ser evidente en la literatura de la presente discusión que hace una comparación a un factor o sustancia que es aceptada como un "agonista" o "antagonista" de la particular parte de unión bajo circunstancias similares como se aprecia por los especialistas de la técnica. La inhibición puede estar definida respecto a una disminución en un efecto particular o función que está inducida mediante la interacción del antagonista con la parte de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

Como aquí se usa, "parcial agonista" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su parte de unión que es intermedia entre el agonista completo o total y el agonista definido mediante cualquier actividad del agonista estándar. Ello reconoce que la estimulación, y de ahí, la inhibición está definida intrínsecamente por cualquier sustancia o categoría de sustancias que se definen como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Como aquí se usa, "parcial antagonista" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su parte de unión que es intermedio entre el antagonista completo o total y un ligando inactivo.

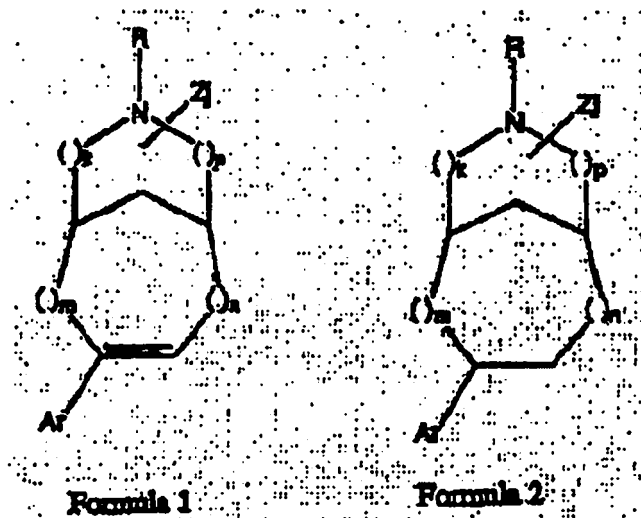
Como aquí se usa, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a alguna medida de la efectividad biológica del complejo de la pareja de unión. Respecto al receptor farmacológico, el contexto en el cual la actividad intrínseca o eficacia debería estar definida dependerá del contexto del complejo pareja de unión (p.e, receptor/ligando) y la consideración de la actividad relevante de un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca podría variar dependiendo del segundo sistema mensajero involucrado. Vea Hoyer y Boddeke, Trends Pharmacol Sci. 14 (7): 270 (1993). Donde tales evaluaciones específicas son relevantes, y como podrían ser relevantes en el contexto de la presente invención, serán evidentes para cualquiera especializado en la técnica.

Como aquí se usa, modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

Como aquí se usa, neurotransmisores cuya liberación está modulada por los compuestos descritos aquí incluyen, pero no están limitados a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina, y glutamato, y las funciones descritas aquí como agonistas o agonistas parciales en uno o más de nAChRs del Sistema Nervioso Central (CNS).

I. Compuestos

La presente invención revela las composiciones que tienen una fórmula general 1 y 2,



ES 2 356 356 T3

donde k, m, n y p son individualmente 0, 1, 2 o 3, con la condición de que, cuando k+p=1, m o n o ambos deben ser mayores que 0; donde la suma de k+p=2 y la suma de m+n=1, o la suma de k+p=2 y la suma de m+n=0, o la suma de k+p=1 y la suma de m+n=1;

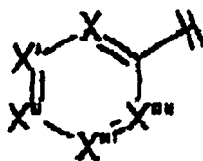
5 R es hidrógeno, alquil menor, arialquil (incluyendo heteroarilalquil), acil, alcoxicarbonil, o ariloxicarbonil;

Ar es heteroaril, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido en cualquier posición con un sustituyente Z como se define abajo, con la condición que en los compuestos de la fórmula 2, cuando el anillo azabíclico es un 6-azabíciclo[3.2.1] octano, Ar no es piridina o piridina sustituida y donde cuando los compuestos son azabíciclo[3.2.1] octanos, el anillo Ar es seleccionado de piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirrolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, oxazolil o isoxazolil;

Z_j se refiere al número j de sustituyentes Z, en que los sustituyentes pueden presentar cualquier átomo de carbono en el anillo azabíclico. Cada Z es individualmente una especie sustituyente no hidrogenada (unida al átomo de carbono del azabíciclo) elegida entre un alquil, alquil sustituido, alquenal, alquenal sustituido, heterocidil, heterociclil sustituido, cicloalquil, cicloalquil sustituido, aril (incluyendo heteroaril), aril sustituido (incluyendo heteroaril), alquilaryl, alquilaryl sustituido, arialquil, arialquil sustituido, halógeno (p.e, F, Cl, Br o I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')rC(=O)R', -O(CR'R'')rNR'C(=O)R', -O(CR'R'')rNR'SO-2R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', donde R' y R'' son individualmente hidrógenos de alquil menores (p.e, alquil de cadena lineal o ramificada incluyendo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₅, tal como metil, etil, o isopropil), cicloalquil heterociclil, aril o arilalquil (tal como benzil), y r es un número entero de 1 a 6. R' y R'' pueden llegar a formar una funcionalidad cíclica. El término "sustituido" aplicado al alquil, aril (incluido heteroaril), cicloalquil y similares se refiere a los sustituyentes descritos arriba, empezando con los halógenos y terminando con -NR'SO₂R''; y j es 0, 1 o 2.

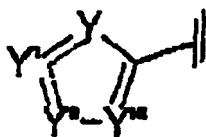
Los compuestos de la invención podrían estar en la forma de un esteroisómero industrial o una mezcla de esteroisómeros.

Es preferible que Ar sea un anillo heteroaromático de 5 o 6 elementos. Así, Ar puede ser representado como sigue:



donde cada X, X', X'', X''', y X'''' es individualmente un nitrógeno, nitrógeno unido a oxígeno (p.e, un N-óxido o N-O funcional), o carbono unido a H o especies sustituyentes no hidrogenadas (tales como especies sustituyentes Z como se define aquí). No más de tres de X, X', X'', X''', y X'''' son nitrógenos o nitrógenos unidos a oxígeno y es altamente preferible que sólo uno o dos de X, X', X'', X''', y X'''' son nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno. Además, es altamente preferible que no más de uno de X, X', X'', X''', y X'''' sea nitrógeno unido a oxígeno; y es preferible que si una de estas especies es un nitrógeno unido a oxígeno, que la especie sea X'''. Más preferiblemente, X''' es nitrógeno. En ciertas circunstancias preferidas, X' y X''' son ambos nitrógeno. Normalmente, X, X' y X'''' son carbonos unidos a especies sustituyentes y es típico que las especies sustituyentes X; X' y X'''' sean hidrógenos. Con certeza los compuestos preferidos donde X'''' es un carbón unido a especies sustituyentes tales como el hidrógeno, X y X' son ambos nitrógenos. Con certeza otros compuestos preferidos donde X' es un carbón unido a especies sustituyentes tales como hidrógeno, X y X'''' son ambos nitrógeno.

Ar puede también ser un anillo heteroaromático de 5 elementos, como pirrol, furano, tiofeno, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, o 1,2,4-triazol. Otros ejemplos de tales anillos son descritos en la U.S. Patent No 6,022,868 to Olesen *et al.*, los contenidos de los cuales están incorporados aquí por referencia en su totalidad. Así, otra manera de representar Ar es como sigue:



donde Y y Y'' son individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a especies sustituyentes, oxígeno, sulfuro o carbón unido a especies sustituyentes, y Y' y Y'' son nitrógeno o carbono unido a especies sustituyentes. Las líneas discontinuas

indican que los enlaces (entre Y y Y' y entre Y' y Y'') pueden ser simples o dobles. Sin embargo, cuando el enlace entre Y y Y' es un simple, el enlace entre Y' y Y'' debe ser un doble enlace y viceversa. En casos en que Y o Y'' es oxígeno, sulfuro, sólo uno de Y y Y' es oxígeno o sulfuro. Al menos uno de Y, Y', Y'', y Y''' debe ser oxígeno, sulfuro o nitrógeno unido a las especies sustituyentes. Es preferible que no más de tres de Y, Y', Y'', y Y''' sean oxígeno, sulfuro, nitrógeno o nitrógeno unido a especies sustituyentes. Más adelante es preferible que al menos uno, pero no más que tres, de Y, Y', Y'', y Y''' sean nitrógeno. Sin embargo, cuando $m+n=0$, Ar ni es 1,2,5-oxadiazol ni 1,2,5-tiadiazol ni una versión sustituida de la misma.

Especies sustituyentes asociadas con cualquier de X, X', X'', X''', Y, Y', Y'', y Y''' (cuando cualquiera es un carbono unido a especies sustituyentes), normalmente tiene un valor de sigma m entre -0.3 y 0.75. a menudo entre -0.25 y 0.6, y cada valor de sigma m puede tener un valor de 0 o no; como se determinó de acuerdo con Hansch *et al*, Chem. Rev 91:165 (1991).

Especies sustituyentes asociadas con cualquier de X, X', X'', X''', Y, Y', Y'', y Y''' (cuando cualquiera es un carbono unido a especies sustituyentes), incluyen hidrógeno, alquil, alquil sustituido, alquenal, alquenal sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, cicloalquil, cicloalquil sustituido, aril (incluyendo heteroaril), aril sustituido (incluyendo heteroaril), alquilaril, alquilaril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, halógeno (p.e, F, Cl, Br o I) -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')rC(=O)R', -O(CR'R'')rNR''C(=O)R', -O(CR,R'')rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'' y -NR'SO₂R'' donde R' y R'' son individualmente hidrógeno, alquil menor (p.e, alquil de cadena lineal o ramificada incluyendo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, tal como metil, etil o isopropil), cicloalquil, heterociclil, aril o arilalquil (tal como benzil), y r es un entero de 1 a 6. R' y R'' puede combinarse para formar una funcionalidad cíclica. El término "sustituido" aplicado a alquil, aril (incluyendo heteroaril), cicloalquil y similares, se refiere a los sustituyentes descritos arriba, empezando en los halógenos y terminando en -NR'SO₂R''.

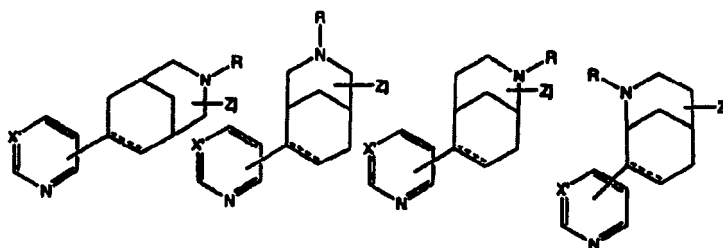
Ejemplos de adecuados grupos Ar incluyen 3-piridinil (no sustituido o sustituido en las 5 y/o 6 posición(es) con cualquier de los sustituyentes anteriormente mencionados), 5-pirimidinil (no sustituido o sustituido en la posición 2 con cualquier de los sustituyentes anteriormente mencionado), 2-piracilil y 3-piridacilil, 4 y 5-isoxazolil, 4 y 5-isotiazolil, 5-oxazolil, 5-tiazolil, 5-(1,2,4-oxadiazolil), 2-(1,3,4-oxadiazolil), o 3-(1,2,4-triazolil).

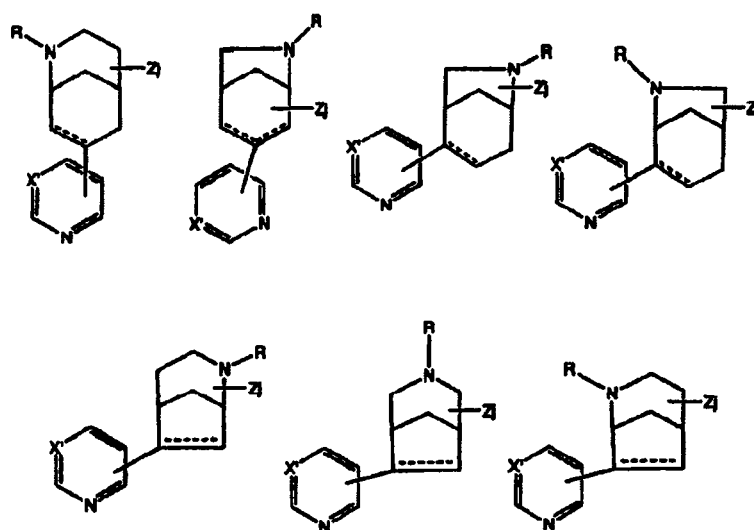
Sustituyentes adyacentes de X, X', X'', X''', X''', Y, Y', Y'', Y''', Y''' (cuando los sustituyentes están presentes) pueden combinarse para formar uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos sustituidos o no sustituidos, saturados o insaturados, pero no limitados a éter, acetal, cetol, amina, acetona, lactona, lactama, carbamato o funcionalidades de urea.

Los compuestos pueden darse en formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros simples o mezclas racémicas de tales compuestos, como mezclas de varios grados de excesos de enantiómeros. Los compuestos con una simetría plana, de forma que el compuesto no es quiral, pueden ser preferibles para una fácil preparación.

Los compuestos pueden estar en forma de base libre o en forma de sal (p.e, como sales farmacéuticamente aceptables). Ejemplos de adecuadas sales farmacéuticas han sido enumeradas arriba. Las sales representativas son proporcionadas como se describe en U.S. Patent Nos. 5,597,919 a Dull *et al.*, 5,616,716 a Dull *et al.* y 5,663,356 a Ruecroft *et al*, las descripciones de las que están incorporadas aquí mediante referencia en su totalidad. Los compuestos de la presente invención son bases nitrogenadas, y, en algunos casos, son capaces de formar sales de amino cuaternarias mediante reacción de agentes de alquilación (p.e, alquil halogenuros). Tales sales cuaternarias de amonio son también compuestos de la presente invención.

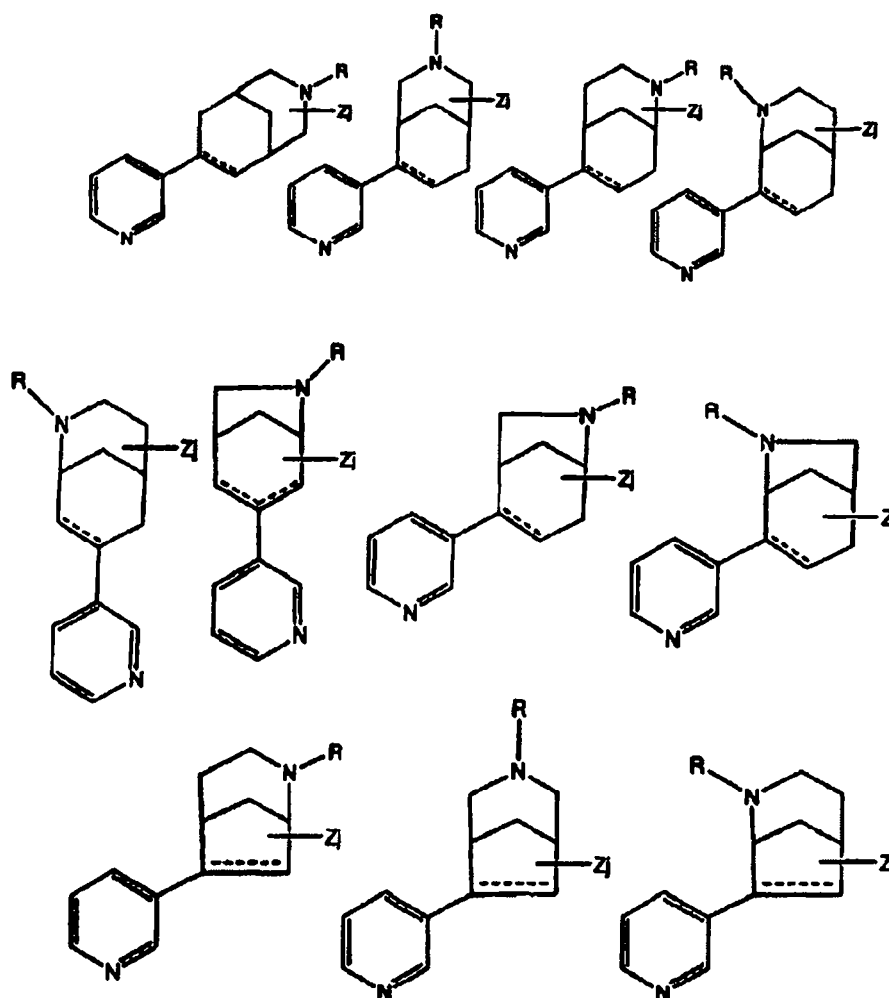
Las sub-estructuras específicas dentro del alcance de las fórmulas 1 y 2 están mostradas abajo:





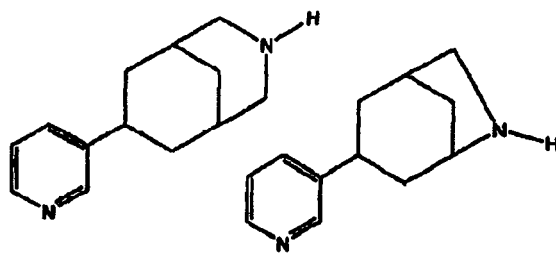
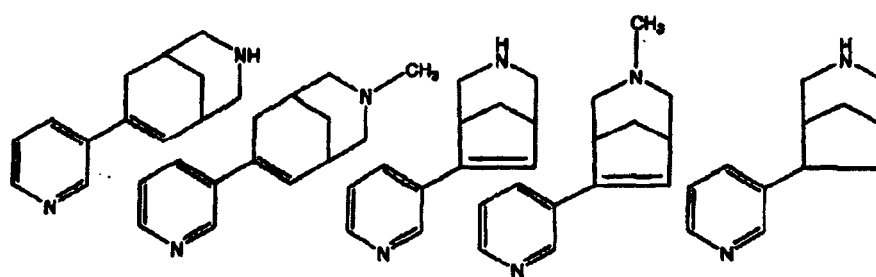
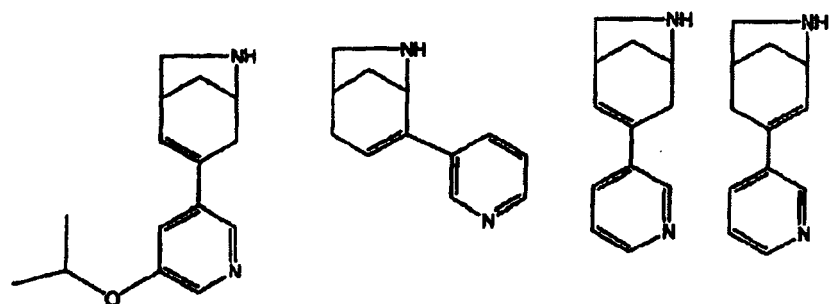
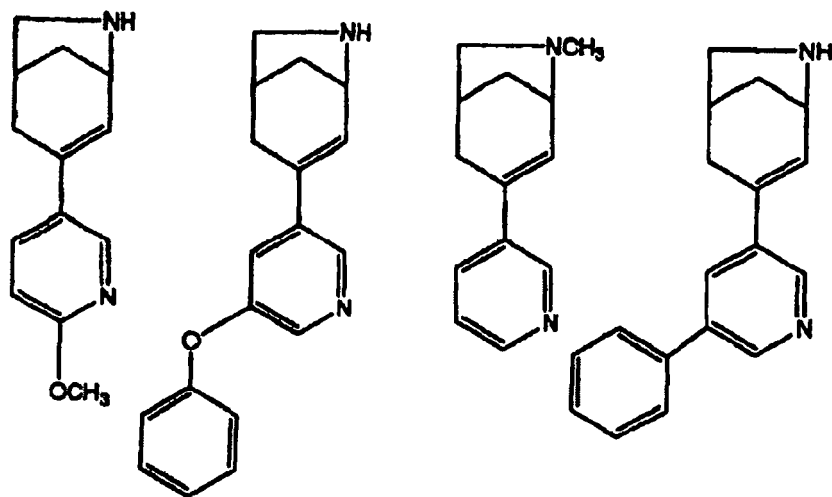
donde el enlace cortado indica la presencia opcional de un doble enlace (y donde la presencia de enlaces cortados adyacentes indican que uno (pero no ambos) de los enlaces cortados puede ser un doble enlace), X' es N, o un carbono unido a un H o un sustituyente Z como se define arriba, y R, Z y j son como se define arriba.

Dentro el grupo de las estructuras mostradas arriba en las fórmulas 1 y 2, el siguiente grupo de estructuras es un subconjunto preferido:



ES 2 356 356 T3

donde R, Z y j están definidas arriba, y el enlace cortado indica la presencia opcional de un doble enlace. Los compuestos específicos en este subconjunto incluyen a los siguientes:



ES 2 356 356 T3

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
7-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
4-(3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
8-(3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
6-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
7-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
4-(3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
y 9-(3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,

ES 2 356 356 T3

4-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
5 7-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
10 7-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
15 7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
20 4-(5-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(5-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
25 8-(5-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(5-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
30 7-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
35 6-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(5-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
40 6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
45 4-(5-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(5-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(5-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
50 y 9-(5-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

55 2-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
60 3-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
4-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
65 7-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,

6-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 5 6-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
 10 8-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
 4-(6-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
 15 3-(6-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
 8-(6-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
 9-(6-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
 20 6-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
 7-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
 25 6-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
 6-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 7-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 30 8-(6-metoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 6-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 35 7-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 4-(6-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
 3-(6-metoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
 40 8-(6-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
 y 9-(6-metoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
 50 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
 4-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
 55 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 60 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 65 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,

ES 2 356 356 T3

7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
5 4-(5-isopropoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
8-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
10 9-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
15 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
20 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(5-isopropoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
25 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
4-(5-isopropoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
30 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
35 y 9-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

40 2-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno.
45 4-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
50 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
55 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
60 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
65 4-(5-fenoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(5-fenoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,

ES 2 356 356 T3

8-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
5 6-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
7-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
8-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
10 6-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
15 8-(5-fenoxi-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
20 4-(5-fenoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(5-fenoxi-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
25 8-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
y 9-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

30 Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
35 3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
4-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
40 6-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
7-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
45 6-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
50 6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
55 8-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
4-(5-fenil-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
60 3-(5-fenil-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
8-(5-fenil-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(5-fenil-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
65 6-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
7-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,

ES 2 356 356 T3

6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
5 7-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(5-fenil-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
10 7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
4-(5-fenil-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(5-fenil-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
15 8-(5-fenil-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
y 9-(5-fenil-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

25 2-(6-cloro-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(6-cloro-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(6-cloro-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
30 4-(6-cloro-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
7-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
35 6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
40 7-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
45 7-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
50 4-(6-cloro-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(6-cloro-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
8-(6-cloro-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
55 9-(6-cloro-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
6-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
60 7-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
65 7-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(6-cloro-3-piridinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,

ES 2 356 356 T3

6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
5 4-(6-cloro-3-piridinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(6-cloro-3-piridinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(6-cloro-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
10 y 9-(8-cloro-3-piridinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

15 2-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
20 3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
4-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
25 7-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
30 6-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
35 7-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
40 8-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
4-(5-pirimidinil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(5-pirimidinil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
45 8-(5-pirimidinil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(5-pirimidinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
50 2-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
4-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
55 6-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
7-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
60 6-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
65 8-(5-pirimidinil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
6-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,

ES 2 356 356 T3

7-(5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
4-(5-pirimidinil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
5 3-(5-pirimidinil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(5-pirimidinil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
y 9-(5-pirimidinil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
15 3-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
20 4-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
7-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
25 6-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
30 7-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
35 7-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
40 4-(3-pirrolil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(3-pirrolil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
8-(3-pirrolil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
45 9-(3-pirrolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
2-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
50 3-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
4-(3-pirrolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
55 7-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
60 6-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(3-pirrolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
65 6-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(3-pirrolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,

4-(3-pirrolil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
 3-(3-pirrolil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
 8-(3-pirrolil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
 y 9-(3-pirrolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

2-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
 3-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
 3-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
 4-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
 6-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 7-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 6-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
 6-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 6-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
 7-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
 8-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
 4-(4-pirazolil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
 3-(4-pirazolil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
 8-(4-pirazolil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
 9-(4-pirazolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
 2-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
 3-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
 4-(4-pirazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
 6-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
 7-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
 6-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
 6-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 7-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 8-(4-pirazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 6-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 7-(4-pirazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
 4-(4-pirazolil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,

ES 2 356 356 T3

3-(4-pirazolil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,
8-(4-pirazolil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
5 y 9-(4-pirazolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

Adicionales compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes:

10 2-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno,
3-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
15 4-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno,
6-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
20 7-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno,
6-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
25 7-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
6-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
30 7-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
7-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
8-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]non-7-eno,
35 4-(4-isoxazolil)-8-azabicyclo[5.1.1]non-3-eno,
3-(4-isoxazolil)-8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno,
40 8-(4-isoxazolil)-4-azabicyclo[5.2.1]dec-8-eno,
9-(4-isoxazolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno,
2-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
45 3-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
4-(4-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
50 7-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano,
6-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano,
55 6-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
8-(4-isoxazolil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano,
60 6-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
7-(4-isoxazolil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
65 4-(4-isoxazolil)-8-azabicyclo[5.1.1]nonano,
3-(4-isoxazolil)-8-azabicyclo[4.3.1]decano,

8-(4-isoxazolil)-4-azabicyclo[5.2.1]decano,
y 9-(4-isoxazolil)-4-azabicyclo[5.3.1]undecano.

5

Los compuestos resultantes de la sustitución de NCH_3 para NH en cualquiera de las fracciones en los compuestos representativos previstos son también compuestos representativos de la presente invención. En cada uno de estos compuestos, los estereoisómeros individuales del mismo, mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, enantiómeros, diaesterómeros, y tautome de los mismos, y las sales farmacológicamente aceptables de las mismas, están dentro del alcance de la presente invención.

10

II. Métodos de preparación de los compuestos

15

Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de la presente invención están preparados mediante el acoplamiento Suzuki (Oh-e *et al.*, J. Org. Chem. 58: 2201 (1993); Lepifre *et al.*, Tetrahedron Lett. 40(35): 6373 (1999)) de un ácido heteroarilborónico apropiado (o éster) con trifalato enol azabicyclo N-protégido (es decir, trifluorometanosulfonato) o enol fosfato. El enol triflato o fosfato es, a su vez, generados de la correspondiente cetona azabíciclica, utilizando varios métodos conocidos por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. Por ejemplo, el tratamiento de cetona con diisopropilamida de litio (LDA) genera el correspondiente enolato, el cual puede reaccionar con cualquier de los diferentes reactivos trifluorometanosulfonados, tales como N-feniltrifluorometanosulfonimida o 2-(N, N-bis (trifluorometanosulfonyl)amino-5-cloropiridina, para dar enol triflato. Asimismo, el tratamiento de enolato con difenil clorofosfato dará el correspondiente enol fosfato (Nan and Yang, Tetrahedron Lett. 40(17): 3321 (1999)). Alternativamente, la cetona puede ser tratada con trifluorometanosulfónico anhídrido y 2,6-lutidina para generar enol triflato.

Las condiciones de acoplamiento de Suzuki emplean paladio tetrakis (trifenilfosfina), carbonato sódico, y cloruro de litio en una mezcla de agua y dimetoxietano. La reacción correspondiente catalizada por níquel se ha dado para los sustratos de enol fosfato (Nan and Yang, Tetrahedron Lett. 40(17): 3321 (1999)).

20

25

En un enfoque alternativo para acoplar el grupo heteroaril al azabicyclo (también mostrado en el esquema 1), la cetona azabíciclica N-protégida puede reaccionar con el reactivo organometálico heteroaril (p.e, 3-litiopiridina) para dar un alcohol terciario. Varios métodos para convertir el alcohol en alqueno, a través de la intermediación de haluros derivados o no, pueden ser empleados. Las reacciones de deshidratación y dehidrogenación son numerosas y bien conocidas en los especialistas en las técnicas de síntesis orgánicas.

30

En otro enfoque para acoplar el grupo heteroaril al azabicyclo, un reactivo organometálico heteroaril (p.e, 3-piridinillitio o bromuro de 3-piridinilmagnesio) puede reaccionar con ciertos precursores de azabicycloalquenos, particularmente aquellos en los que no hay saturación, grupo de retirar electrones (CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$) unido a uno o dos enlaces de carbono. Tales sistemas (conocidos por los especialistas en la técnica como los aceptadores de Michael) añaden reactivos nucleofílicos en un "conjugado" o "1.4" de tal manera que el nuevo enlace formado entre el grupo aril y el doble enlace de carbono que está en la posición "beta" del grupo que retira electrones. Tales reacciones de adición de conjugados son comúnmente catalizadas mediante sales de metales de transición (p.e, sales coprosas). En este caso, el producto de tal reacción es un compuesto de fórmula 2, en la que el grupo que retira electrones (sustituyente Z en la fórmula) está unido al carbono adyacente del azabicyclo de un grupo heteroaril soportado. Los grupos elegidos que retiran electrones pueden ser empleados para generar un doble enlace en conjunto con el grupo heteroaril, así se produce el compuesto de la fórmula 1.

40

45

50

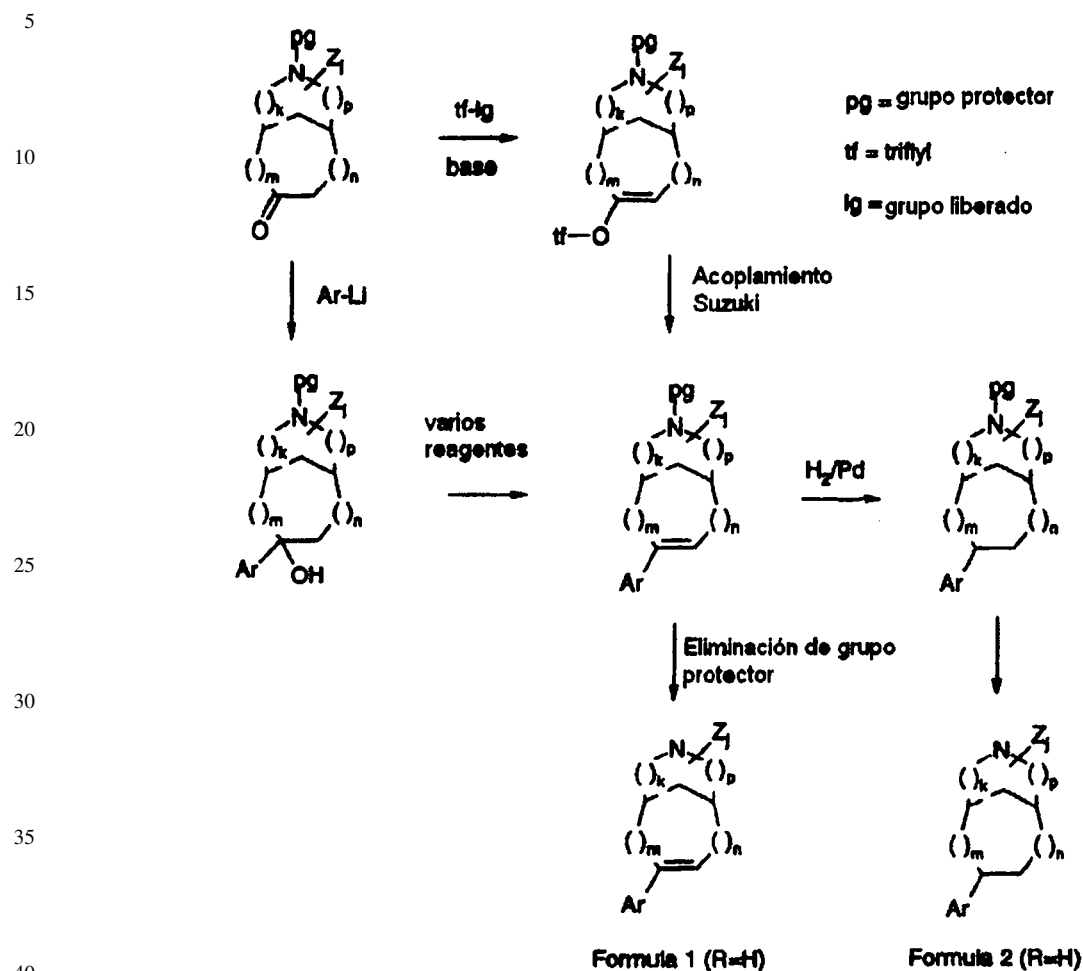
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 1



Los grupos de protección empleados son normalmente carbamatos o amidas, que pueden eliminarse mediante métodos conocidos por los especialistas en la técnica (vea Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., Wiley-Interscience Pub. (1991)). La hidrogenación del alqueno puede desarrollarse antes (o después) de la eliminación del grupo protector. Así los compuestos de ambas fórmulas 1 y 2 son producidos. En desarrollos posteriores de estos materiales puede lograrse, por ejemplo por alquilación de amina secundaria para dar una amina terciaria. Así el tratamiento de la amina secundaria con ácido fórmico y formaldehído acuoso genera el correspondiente N-metil derivado. Similarmente, el tratamiento de la amina secundaria con benzaldehído e hidrurocianoboro sódico genera la N-bencil derivada. Otras técnicas para lograr las alquilaciones son conocidas por los especialistas en la técnica, tal como una variedad de alquil y grupos alquil sustituidos que pueden instalarse en el átomo de nitrógeno del azabicyclo.

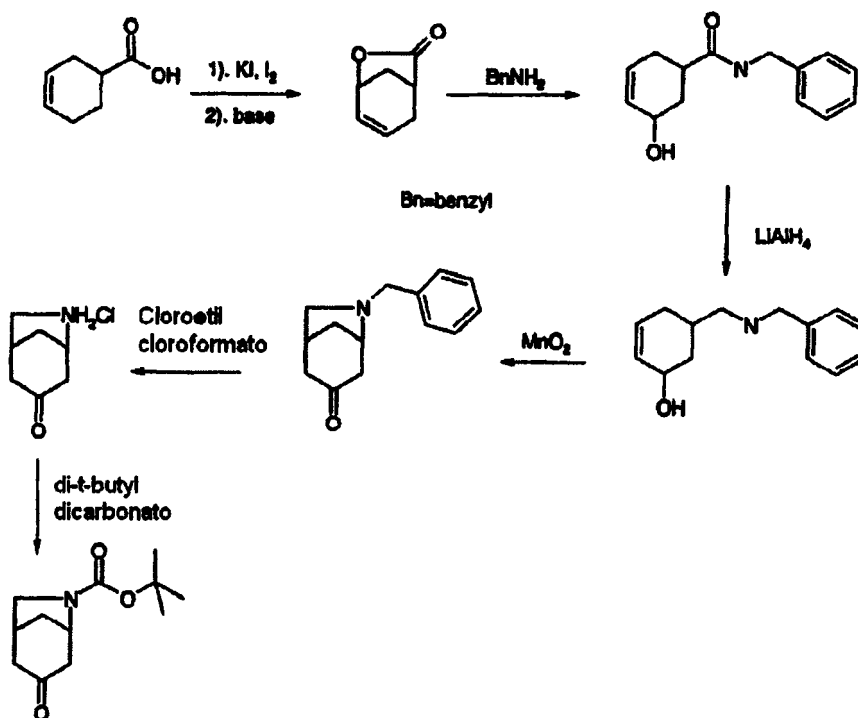
Los ácidos heteroarilborónicos o ésteres requeridos por el acoplamiento de Suzuki están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante un número de métodos conocidos por los especialistas en la técnica de síntesis orgánica. Por ejemplo, el intercambio halógeno-metal del haluro heteroaromático con alquilítio (tal como n-butilítio) y la interrupción del heteroarilítio resultante con el ester borato produce el ácido heteroarilborónico o éster (dependiendo de las condiciones de estimulación). Alternativamente, un haluro heteroaromático puede ser tratado con pinacolatoborano en presencia de un catalizador de paladio que permite el ester pinacolatoborónico (Ishiyama *et al.*, *J. Org. Chem.* 60: 7508 (1995); Murata *et al.*, *J. Org. Chem.* 65:164 (2000)).

Será obvio para los entendidos en la técnica que puede ser deseable obtener los compuestos de la presente invención de una forma enantiómeramente pura. Esto puede lograrse mediante la introducción de un quiral auxiliar en el sustrato. Por ejemplo, derivatización del nitrógeno secundario, un compuesto racémico de la fórmula 1 o 2, con un grupo protector carbamato o amida enantioméricamente puro generará una pareja de compuestos diastereoméricos. La separación de estos diastereoméricos intermedios se logra mediante cristalización o por cromatografía, proporcionando enantiómeros puros cuando el quiral auxiliar es eliminado en una etapa posterior.

Sistemas Anillo Específicos

Los compuestos de acuerdo con las figuras 1 y 2, donde $k=n=0$ y $m=p=1$, y los compuestos isoméricos de acuerdo con las fórmulas 1 y 2, donde $k=m=1$ y $n=p=0$, poseen el núcleo 6-azabicyclo[3.2.1]octano y están preparados de la misma cetona azabíclica intermedia, 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. La síntesis de varios N-protegidos derivados de esta cetona ha sido recogida en (Carroll *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1375 (1991); Trost and Genet, J. Am. Chem. Soc. 98: 8516 (1976); Gensler *et al.*, J. Org. Chem. 33: 2968 (1968); Furstoss *et al.*, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 30: 805 (1970); Winkler *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 123: 7429 (2001); Asaoka *et al.*, Heterocycles 38: 2455 (1994); and Huffman *et al.*, J. Org. Chem. 32: 697 (1967)). Más convenientemente, el procedimiento Carroll es empleado (esquema 2). Así la iodolactonización del ácido 3-ciclohexenocarboxílico y la subsecuente eliminación de la base inducida, da una lactona insaturada. La apertura de la lactona con bencilamina proporciona la amida, que es reducida a un amino alcohol con hidruro de aluminio de litio. La oxidación del alcohol arílico funcional con el dióxido de manganeso da el producto bicíclico de la adición intramolecular de Michael. Se encontró ventajoso intercambiar el grupo protector bencil por un carbamato, por ejemplo, t-butil carbamato. Esto se logró mediante dealquilación de cloroformato y la subsecuente reacción de la amina secundaria con di-t-butil bicarbonato. Así preparado, el N-(t-butoxicarbonil)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona se convierte mediante los métodos descritos previamente (formación trifalto enol y acoplamiento Suzuki) en compuestos de la presente invención. En este caso, dos trifaltos isoméricos (y por lo tanto, dos productos isoméricos de Suzuki) son formados, representando los dos isómeros posicionales del doble enlace respecto al nitrógeno contenido en el puente. Estos son separables cromatográficamente.

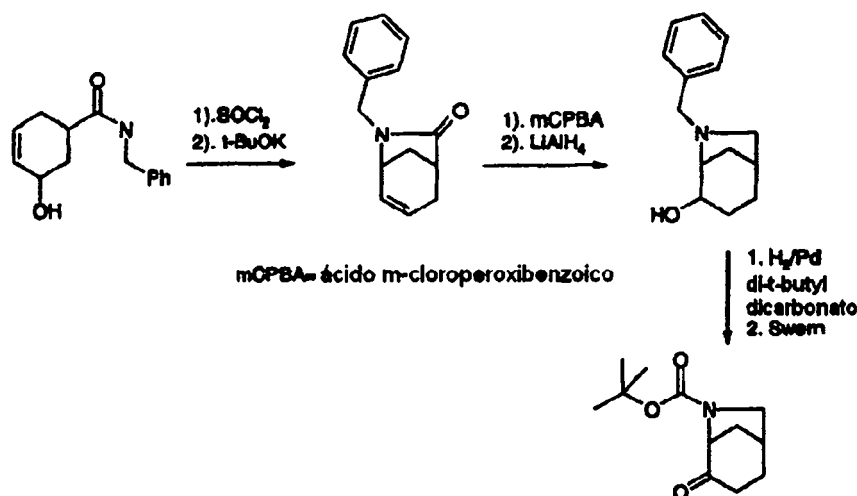
Esquema 2



Los compuestos de acuerdo a las fórmulas 1 y 2, donde $k=m=0$ y $n=p=1$ también poseen un núcleo 6-azabicyclo[3.2.1]octano, pero son isoméricos con los ejemplos anteriores en virtud del acoplamiento entre el azabicyclo y el grupo heteroaril. La cetona intermedia, N-protegida 6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ona, es preparada de hidroxiciclohexenocarboxamida intermedia descrita en el esquema 2. Así, como se muestra en el esquema 3, el tratamiento de este intermedio con cloruro de tionil o cloruro de metanosulfonil convierte el alcohol alílico en cloruro alílico o mesilato. La alquilación intramolecular se logra por el tratamiento de una base (como t-butoxide potásico), proporcionando el deseado 7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno. La conversión del alqueno a epóxido, seguido de la reducción de ambos, las funcionalidades de lactamo y epóxido con el hidruro de aluminio de litio proporciona N-benzil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ol. La eliminación del grupo bencílico protector por la hidrogenación del paladio en el carbón en presencia de di-t-butildicarbonato dio el t-butil carbamato. La oxidación del grupo hidroxil se logra por un base oxidante de cromo (VI) o en condiciones Swern, para dar el correspondiente 6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ona. Esta cetona se transforma por los métodos antes descritos en los compuestos de fórmulas 1 y 2. Para los métodos de producción de otros similares 6-azabicyclo[3.2.1] intermedios, son útiles en la síntesis de compuestos de la presente invención, vea Weinreb *et al.*, Tet. Lett. 41: 2333 (2000); Mazzocchi *et al.*, J. Org. Chem. 46: 4530 (1981); Krow *et al.*, Syn. Comm. 13: 575 (1983); Kuehne and Home, J. Org. Chem. 40:1287 (1974); and Waegell *et al.*, J. Org. Chem. 43: 3746 (1978).

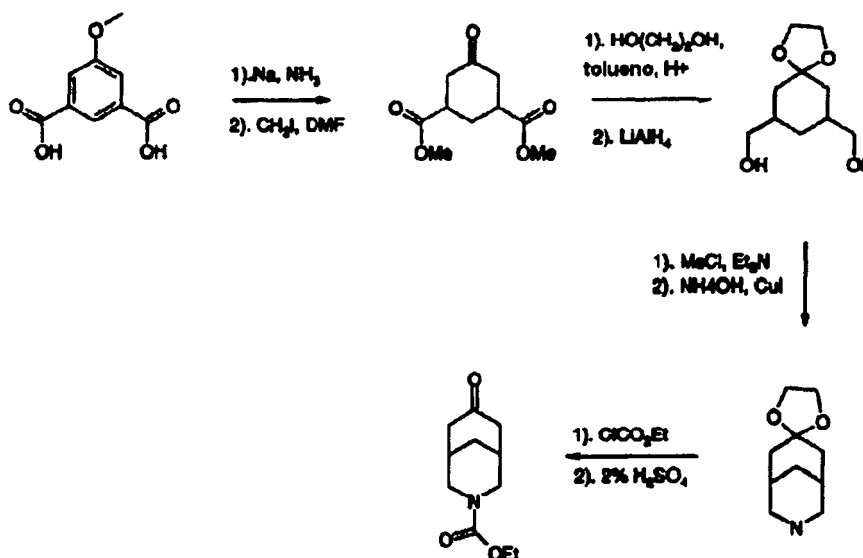
ES 2 356 356 T3

Esquema 3



Los compuestos de acuerdo con las fórmulas 1 y 2, donde $k=m=p=1$ y $n=0$, poseen el núcleo 3-azabicyclo[3.3.1]nonano. La cetona intermedia, N-protegida 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, es conocida (Bok y Speckamp, Tetrehedron 35:267 (1979)) y convenientemente preparada utilizando la secuencia ilustrada en el esquema 4. La reducción Birch del ácido 5-metoxiisoftálico o el ácido 5-aminoisoftálico, seguido de hidrólisis ácida de los resultados intermedios da un ácido 5-cis-dicarboxílico, ciclohexona-3 saturado. La esterificación y protección de la cetona carbonil como el quetal es seguido de una reducción a diol. La mesilación, y tratamiento con hidróxido amónico, resulta en la formación de la amina bicyclica. La protección de la amina secundaria como el etil carbamato y la desprotección ácida del quetal, da la deseada cetona. Esta se convierte en los compuestos de la presente invención utilizando los métodos descritos.

Esquema 4

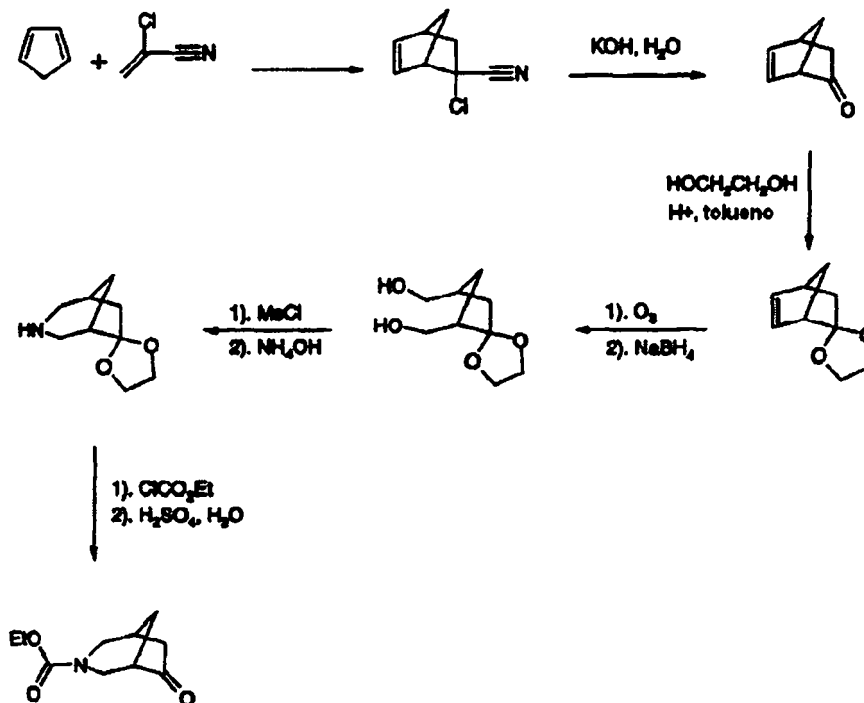


La preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 y 2, donde $k=p=1$ y $m=n=0$, poseen el núcleo 3-azabicyclo[3.2.1]octano, y la síntesis de una cetona intermedia, 3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ona, se muestra en el esquema 5. Así, la reacción de Diles-Alder de 2-cloroacrilonitrilo y ciclopentadieno proporciona un aducto, que es hidrolizado bajo condiciones básicas y sujeto a una destilación con vapor de agua para dar biciclo[2.2.1]hep-5-en-2-ona (Freeman *et al.*, J. Org. Chem. 33: 2211 (1968); Greene *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 104: 5473 (1982)). La protección del grupo carbonil como el quetal, seguido de la rotura ozonolítica y la inmediata reducción del dialdehído resultante da el diol. La conversión del diol en bis-mesilato, seguido de un desplazamiento con amonio, produce el deseado

ES 2 356 356 T3

azabíciclo. La protección del nitrógeno por el etil carbamato y la rotura ácida del quetal resulta en el 3-azabíciclo [3.2.1]octan-6-ona. Este se convierte en los compuestos de la presente invención utilizando métodos ya descritos.

Esquema 5



Una variedad de otras cetona azabíciclicas pueden ser intermedias para la síntesis de compuestos de la presente invención. Un ejemplo de tal cetona es 3-azabíciclo[3.3.1]nonan-6-ona, que puede ser realizada de acuerdo con uno de los siguientes métodos: Oppolzer, Tetrahedron 41(17): 3447 (1985); Speckamp *et al.*, Heterocycles 12(3): 343 (1979); Johnson *et al.*, J. Org. Chem. 33: 3195 (1968) or Johnson *et al.*, J. Org. Chem. 34: 3834 (1969). Otro ejemplo de tal cetona es 6-azabíciclo[3.2.1]octan-2-ona, que puede ser preparado de acuerdo con el método de Bonjoch *et al.*, Otro ejemplo es 2-azabíciclo[3.2.1]octan-7-ona, que puede ser preparado por el método de Ikeda *et al.*, Heterocycles 54(2): 747 (2001). Otro ejemplo es 2-azabíciclo[3.3.1]nonan-6-ona, que puede ser realizado por el método de Boger *et al.*, Tet. Lett. 23(44): 4559 (1982).

III. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos aquí pueden ser incorporados en las composiciones farmacéuticas y utilizadas para prevenir una condición o trastorno en un sujeto susceptible a tal condición o trastorno, y/o tratar a un sujeto que sufre la condición o trastorno. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen uno o más compuestos de fórmulas 1 o 2 y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los compuestos quirales pueden ser empleados como mezclas racémicas o como enantiómeros puros.

En una realización, los compuestos descritos aquí pueden ser incorporados en las composiciones farmacéuticas y utilizadas para dar lugar a la cesión de fumar, adicción de drogas, o tratar o prevenir la obesidad. En esta fabricación, una vez administrada, los ingredientes activos interactúan con los lugares receptores dentro del cuerpo del sujeto que controla la liberación de dopamina.

En esta realización, la capacidad de los compuestos para inhibir parcialmente la liberación de dopamina es específicamente significativa, e indica que los compuestos pueden ser útiles para interrumpir el sistema de recompensa de dopamina, y así tratar los trastornos que son medidos por ella. Tales trastornos incluyen el abuso de sustancia, uso de tabaco y ganancia de peso.

Así, en esta realización, los compuestos son útiles en el tratamiento de otras dependencias alternativas al abuso de drogas, incluyendo alcohol, anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cafeína, cannabinoides, cocaína, alucinógenos, opídeos, penicilina y tabaco; en el tratamiento de trastornos de alimentación, tal como obesidad que ocurre cuando se cesa la medicación asociados a los efectos secundarios relacionados con el uso de los estimulantes psicomotores (agición, somnolencia, adicción, etc.).

En esta realización, los componentes también facilitan la funcionalidad de SNC, de manera que están diseñados para optimizar el efecto de estos subtipos de receptores relevantes que tienen un efecto en la liberación de dopamina mientras minimizan los efectos de los subtipos de receptores tipo músculo.

En ciertas circunstancias, los compuestos pueden ser utilizados como parte de una composición farmacéutica con otros compuestos previstos para prevenir o tratar la adicción a la droga, adicción a la nicotina, y/o obesidad. Además de las cantidades efectivas de los compuestos descritos aquí, las composiciones farmacéuticas pueden incluir varios otros componentes como aditivos o adjuntos. Compuestos farmacéuticamente aceptables ejemplares o adjuntos que son empleados en circunstancias relevantes incluyen antidepresivos, antioxidantes, agentes de captura de antioxidantes, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmonodepresivos, anticoagulantes, agentes buffers, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, aglutinante de liberación retardada, anestésicos, esteroides, vitaminas, minerales y corticoesteroides. Tales compuestos pueden proporcionar un beneficio adicional terapéutico, actúa para facilitar la acción terapéutica de la composición farmacológica, o actúa para prevenir cualquier efecto secundario potencial que pueden ser mostrados como resultado de la administración de la composición farmacéutica.

La manera en que los compuestos son administrados pueden variar. Las composiciones son preferiblemente administradas oralmente (p.e. en forma de líquido en un solvente como agua o líquido no acuoso, o en portador sólido). Composiciones preferidas para la administración oral incluyen, píldoras, tabletas, cápsulas, comprimidos, jarabes y soluciones, incluyendo cápsulas de gelatina dura, y cápsulas de liberación retardada. Las composiciones pueden ser formuladas en forma de dosis uniforme, o dosis múltiples o subunidades. Las composiciones preferidas están en forma de líquido o semisólido. Las composiciones incluidas un portador líquido farmacéuticamente inerte, como agua u otros líquidos farmacéuticamente compatibles pueden ser usados. El uso de tales líquidos y semisólidos es bien conocido por los especialistas en la técnica.

Las composiciones pueden administrarse vía inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intracecalmente, e intracereboventricularmente. La administración intravenosa es la preferida en el método de inyección. Adecuados portadores para la inyección son conocidos por los especialistas en la técnica e incluyen 5% de soluciones de dextrosa, salinas, y salino fosfato-buffer. Los compuestos pueden ser administrados por infusión o inyección (p.e. como una suspensión o emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos).

Las formulaciones pueden ser administradas utilizando otros medios, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para la administración rectal, como los supositorios, son bien conocidas por los especialistas en la técnica. Los compuestos pueden administrarse por inhalación (p.e. en forma de aerosol nasal o utilizando artículos de suministro de tipos expuestos en U. S. Patent N° 4.922.901 to Brooks *et al.*, la descripción la cual es incorporada aquí está en su totalidad); tópicamente (p.e. forma de loción); o transdermalmente (p.e. utilizando un parche transdermal, utilizando tecnología que es comercialmente comparable con Novartis and Alza Corporation). Aunque si es posible administrar los compuestos en la forma de un volumen químico activo, es preferible presentar a cada compuesto en forma composición farmacéutica o formulación para la administración eficiente y efectiva.

Métodos ejemplares para la administración de tales compuestos serán evidentes para los artesanos especializados. La utilidad de estas formulaciones puede depender de la composición particular utilizada en el sujeto particular que recibe el tratamiento. Estas formulaciones pueden contener un portador líquido que puede ser oleoso, acuoso, emulsificado o que contenga ciertos solventes adecuados para el modo de administración.

Las composiciones pueden administrarse intermitentemente o a un ritmo gradual, continuo, constante o controlado en animales de sangre caliente (p.e. mamíferos como ratones, ratas, gatos, conejos, perros, cerdos, vacas o monos), pero ventajosamente son administrados en los seres humanos. Además, el momento del día o el número de veces por día que la formulación farmacéutica es administrada puede variar.

Preferiblemente, una vez administrados los Ingredientes activos interactúan con los sitios receptores en el cuerpo del sujeto que afecta el funcionamiento de SNC. Más específicamente, en los tratamientos de trastorno de SNC, se prefiere una administración diseñada para optimizar el efecto de estos subtipos de receptores (nAChR) acetilcolina nicotínicos relevantes que tienen un efecto en el funcionamiento del SNC, mientras que minimiza los efectos de los subtipos de receptores tipo músculo. Otros métodos para la administración de compuestos de la presente invención están descritos en U. S. Patent n° 5.604.231 to Smith *et al.*, el contenido del cual está aquí incorporado en la referencia.

En ciertas circunstancias, los compuestos descritos aquí pueden ser empleados como parte de la composición farmacéutica de otros compuestos pretendidos o para tratar un trastorno particular. Además de las cantidades efectivas de los compuestos descritos aquí, las composiciones farmacéuticas pueden incluir también otros componentes como aditivos o adjuntos. Los componentes farmacéuticamente aceptables ejemplares o adjuntos que son empleados en circunstancias relevantes incluyen antioxidantes, agentes de captura de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunodepresivos, anticoagulantes, agentes buffer, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, aglutinantes de liberación retardada, anestésicos, esteroides, vitaminas, minerales y corticoides. Tales componentes pueden proporcionar un efecto terapéutico beneficioso, actuar sobre la acción terapéutica de la composición farmacéutica, o actuar para prevenir cualquier efecto secundario potencial que puede ser impuesto como resultado de la administración de la composición farmacéutica.

La apropiada dosis del compuesto es la cantidad efectiva para prevenir la aparición de los síntomas de trastorno o tratar algunos síntomas del trastorno que sufren los pacientes. Por “cantidad efectiva”, “cantidad terapéutica” o “dosis efectiva” es la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados así como el resultado en la prevención efectiva o tratamiento del trastorno.

5 Cuando los compuestos son utilizados en, o utilizados en la fabricación del medicamento para tratar el trastorno de CNS, una cantidad efectiva de compuesto es una cantidad suficiente para atravesar la barrera hematoencefálica del sujeto, para unirse a los sitios receptores en el cerebro del sujeto y modular la actividad de los subtipos relevantes nAChR (p.e, proporcionando la segregación neurotransmisora, así como el resultado de la prevención efectiva o el
10 tratamiento del trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta por el retraso del comienzo de los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta mediante la disminución de los síntomas asociados al trastorno o la mejora de reaparición de los síntomas del trastorno. Preferiblemente, la cantidad efectiva es suficiente para obtener el resultado deseado, pero insuficiente para causar los apreciables efectos secundarios.

15 La dosis efectiva puede variar, dependiendo de los factores como la condición del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la manera en que la composición farmacéutica es administrada. Para los pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos generalmente requiere la administración del compuesto en una cantidad suficiente para modular la actividad del relevante CNS nAChRs (p.e para efectuar la liberación neurotransmisora), pero la cantidad debería ser insuficiente para inducir los efectos en los músculos esquelético y los ganglios en cualquier
20 grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos diferirá de un paciente a otro, pero en general incluye las cantidades de inicio donde los efectos de CNS u otros efectos terapéuticos deseados ocurren pero por debajo de la cantidad donde los efectos musculares son observados.

Para el uso del tratamiento de la drogadicción, adicción a la nicotina y/o obesidad, la dosis efectiva de los compuestos típicos generalmente requiere la administración del compuesto en una cantidad suficiente para disminuir la liberación de dopamina, pero la cantidad debería ser insuficiente para inducir efectos en los músculos esqueléticos y los ganglios en cualquier grado significativo. Una dosis particular del componente efectivo en la prevención y/o
25 tratamiento de drogadicción, adicción a la nicotina, y/o obesidad (primariamente pero no necesariamente la obesidad asociada al cese de droga o nicotina), es fundamentalmente inefectiva en la activación de ciertos receptores nicotínicos de tipo gangliónicos a una concentración 5 veces mayor, preferiblemente 100 veces mayor, y más preferiblemente 1000 veces mayor que los requeridos para la supresión de la producción de dopamina y/o liberación. Esta selectividad de ciertos compuestos descritos aquí contra estos receptores tipo gangliónicos responsables de los efectos secundarios cardiovasculares se ha demostrado que por una falta de capacidad de estos compuestos para activar la función nicotínica del tejido cromafin adrenal a concentraciones mayores que las requeridas para la supresión de la producción de
30 dopamina y/o liberación.

Los compuestos, cuando se emplean en cantidades efectivas de acuerdo con el método descrito aquí, son selectivos a ciertos relevantes nAChRs, pero no interactúan significativamente con los receptores asociados con un efecto secundario indeseable a concentraciones al menos mayores que las requeridas para modular la liberación de dopamina u otros neurotransmisores. Esto significa que, por ejemplo, una dosis particular del compuesto efectivo para prevenir y/o tratar un trastorno de CNS es substancialmente inefectiva en la activación provocada de ciertos nAChRs tipo gangliónico a concentración 5 veces mayor, preferiblemente que 100 veces mayor, y más preferiblemente 1000 veces mayor que los requeridos para la modulación de la liberación neurotransmisora. Esta selectividad de ciertos compuestos aquí descritos contra estos receptores tipo gangliónicos responsables de los efectos secundarios cardiovasculares se demuestra por una falta de capacidad de estos compuestos para activar la función nicotínica del tejido de cromafina adrenal a concentraciones mayores que las requeridas para la liberación de dopamina.
40

Los compuestos aquí descritos, cuando se emplean en cantidades efectivas de acuerdo con los métodos aquí descritos, pueden proporcionar algún grado de prevención de la progresión de trastornos de CNS, mejora de síntomas de los trastornos CNS, y mejorar algún grado de la reaparición de los trastornos de CNS. Las cantidades efectivas de estos compuestos están normalmente por debajo del umbral de concentración requerida para provocar cualquier efecto secundario apreciable, por ejemplo los efectos relacionados con los músculos esqueléticos. Los compuestos pueden administrarse en una ventana terapéutica en la que ciertos trastornos de CNS son tratados y ciertos efectos secundarios son eludidos. Idealmente, la dosis efectiva de los compuestos descritos aquí es efectiva para proporcionar los efectos secundarios deseados de CNS pero es insuficiente (e.d, no a un suficiente alto nivel) para dar lugar a los efectos secundarios indeseables. Preferiblemente, los compuestos son administrados en una dosis efectiva para el tratamiento de los trastornos de CNS pero menos de 1/5, y más preferiblemente menos de 1/10, de la cantidad requerida para provocar ciertos efectos secundarios en un grado significativo.
50

Más preferiblemente, las dosis efectivas no están a bajas concentraciones, donde los efectos máximos son observados para que sucedan con un mínimo de efectos secundarios. Normalmente, la dosis efectiva de tales compuestos generalmente requiere la administración de un compuesto en cantidades menores de 5 mg/kg en peso del paciente. A menudo, los compuestos de la presente invención son administrados en una cantidad menor de 1 mg/kg en peso del paciente y en general menos de 100 µg/kg de peso del paciente, pero frecuentemente entre 10 µg y menos de 100 µg/kg del peso del paciente. Para compuestos que no inducen los efectos en los receptores nicotínicos tipo músculo a bajas concentraciones, la dosis efectiva es menor de 5 mg/kg del peso del paciente; y a menudo tales compuestos se administran en una cantidad que va desde 50 µg hasta menos de 5 mg/kg del peso del paciente. Las dosis efectivas an-
60

teriores normalmente representan esa cantidad administrada como dosis única, o como una o más dosis administradas durante un periodo de 24 horas.

Para los pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos generalmente requiere la administración de compuestos en una cantidad al menos de 1, a menudo al menos 10, y frecuentemente al menos de 25 $\mu\text{g}/24$ horas por paciente. Para los pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere la administración de los compuestos que generalmente no exceden de 500, a menudo no exceden de 400, y frecuentemente no exceden de 300 $\mu\text{g}/24$ horas paciente. Además, las composiciones son ventajosamente administradas en una dosis efectiva tal que la concentración del compuesto en el plasma del paciente, en general no excede de 500 pg/ml, a menudo no excede de 300 pg/ml, y frecuentemente no excede de 100 pg/ml.

IV. Métodos para la utilización de compuestos y/o Composiciones farmacéuticas

Los compuestos pueden ser utilizados para tratar aquellos tipos de condiciones y trastornos para otros tipos de compuestos nicotínicos que han sido administrados como terapéuticos. Vea, por ejemplo, Williams *et al.*, Drug News Perspec. 7(4):205 (1994), Arneric *et al.*, CNS Drug Rev. 1(1):1 (1995), Americ *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 5 (1):79 (1996), Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1413 (1996), Lippiello *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422 (1996), Damaj *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291: 390 (1999); Chiari *et al.*, Anesthesiology 91: 1447 (1999); Lavand'homme and Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999); Neuroscience (1997), Holladay *et al.*, J. Med. Chem. 40(28):4169 (1997), Bannon *et al.*, Science 279:77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif *et al.*, 5,597,919 to Dull *et al.*, and 5,604,231 to Smith *et al.*, las descripciones de cada uno están incorporadas aquí en las referencias en su totalidad.

Más particularmente, ciertos compuestos pueden ser utilizados para tratar estos tipos de trastornos para los compuestos nicotínicos con una selectividad para el subtipo $\alpha 7$ nAChR que ha sido propuesta. Vea por ejemplo, Leonard *et al.*, Schizophrenia Bulletin 22(3): 431 (1996), Freedman *et al.*, Biol. Psychiatry 38(1): 22 (1995), Heesch *et al.*, J. Clin. Invest. 100: 527 (2002), Utsugisawa *et al.*, Molecular Brain Research 106(1-2): 88 (2002), U.S. Patent Application 2002/0016371, Levin and Rezvani, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4):423 (2002), O'Neill *et al.*, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4): 399 (2002) Jeyarasasingam *et al.*, Neuroscience 109 (2): 275 (2002), Xiao *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. (US) 99(12): 8360 (2002), PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens *et al.*, Psychopharm. 136: 320 (1998), Dolle *et al.*, J. Labelled Comp. Radiopharm. 44: 785 (2001) and Macor *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 319 (2001) y referencias aquí, los contenidos de cada una están por consiguiente incorporadas en la referencia en su totalidad.

Los compuestos pueden ser utilizados como terapia adjunta en combinación con las terapias existentes en la gestión de los tipos antes mencionados de las enfermedades y trastornos. En tales situaciones, es preferible administrar los ingredientes activos de una manera que minimiza los efectos de los subtipos nAChR tal como los asociados con los músculos y ganglio. Esto se logra por suministro del medicamento objetivo y/o ajustando la dosis hasta obtener el efecto deseado sin encontrar la dosis umbral requerida para lograr los efectos secundarios significativas. Las composiciones pueden utilizarse para mejorar cualquier síntoma asociado con estas condiciones, enfermedades, y trastornos. Las clases representativas de trastornos que pueden ser tratadas son discutidas en detalle más abajo.

Tratamiento de Trastornos de CNS

Ejemplos de condiciones y trastornos que pueden tratarse incluyen los trastornos neurológicos y neurodegenerativos, y en particular, trastornos de CNS. Los trastornos del SNC pueden estar inducidos por drogas; atribuidos a predisposiciones genéticas, infección o trauma, o puede ser de etiología desconocida. Los trastornos de CNS comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y mentales e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos de comportamiento, cognitivo, y trastornos cognitivo afectivo. Hay muchos trastornos de CNS cuyas manifestaciones han sido atribuidas a la disfunción de CNS (e.d, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisor, inapropiados propiedades de receptores neurotransmisores, y/o interacción inapropiada entre los neurotransmisores y receptores neurotransmisores). Muchos trastornos de CNS pueden atribuirse a la deficiencia de colina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

Ejemplos de trastornos de CNS que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen la demencia pre-senil (aparición temprana de enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo de Alzheimer), demencia Lewy Body, demencia micro-infarto, demencia relacionada con SIDA, demencia-VIH, infartos múltiples cerebrales, Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, discinesia tardía, hiperdicesia, manía, trastorno déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, discapacidad media cognitiva (MCI), discapacidad de memoria asociada a la edad (AAMI), amnesia prematura y trastornos cognitivos que están relacionados con la edad o como consecuencia del alcoholismo o síndrome inmunodeficiencia, o están asociados con los trastornos vasculares, con alteraciones genéticas (tal como por ejemplo trisomía 21) o deficiencias de atención o de aprendizaje, o condiciones agudas o crónicas neurodegenerativas tal como la esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neurotropías periféricas, y traumas cerebrales o de la columna. Además, los compuestos pueden utilizarse para tratar la adicción a la nicotina y/o otros trastornos de comportamiento relacionado con sustancias que son dependientes) p.e, alcohol, cocaína, heroína y otros opiáceos, psicoestimulantes, benzodiazepinas, y barbitúricos).

La esquizofrenia es un ejemplo de trastorno de CNS que es particularmente susceptible al tratamiento por modulación del subtipo $\alpha 7$ nAChR. Los compuestos pueden ser administrados para aumentar la cognición y/o proporcionar neuroprotección, y estos usos son particularmente susceptibles al tratamiento de compuestos, tales como los compuestos de la presente invención que son específicos para el subtipo $\alpha 7$ nAChR.

Los pacientes que sufren de esquizofrenia tienen síntomas positivos (alucinación) y negativos (depresión y deficiencia cognitiva). Respecto al tratamiento de la esquizofrenia, la modulación del receptor $\alpha 7$ tiende a ser más importante que la modulación del receptor $\alpha 4\beta 2$ respecto al tratamiento de alucinación. Sin embargo, la modulación del receptor $\alpha 4\beta 2$ es útil para el tratamiento de los síntomas negativos asociados a la esquizofrenia (agravados por los compuestos convencionales antiesquizofrénicos), tales como alteración del humor, déficit de atención y deficiencia cognitiva.

Estos compuestos que unen ambos receptores (o mezclas de compuestos donde uno une al receptor $\alpha 7$ y otro une el receptor $\alpha 4\beta 2$) puede ser útil no sólo para tratar los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia, pero también los efectos secundarios asociados con los tratamientos convencionales esquizofrénicos. Los compuestos pueden proporcionar un efecto neuroprotectivo a estos pacientes.

Los trastornos pueden ser tratados y/o prevenidos por administración a un paciente en la necesidad de tratamiento o prevención del mismo un efectivo tratamiento o cantidad preventiva de un compuesto que proporciona algún grado de prevención de la progresión del trastorno de CNS (e.d, proporciona efectos de protección), susceptible a los síntomas del trastorno y susceptible a la reaparición del trastorno.

Usos Antiinflamatorios

La excesiva inflamación y la síntesis de factor de necrosis tumoral causan morbilidad e incluso mortandad en una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, endotoxemia, sepsis, artritis reumatoide y enfermedad de intestino irritable. El sistema nervioso, primario a través del nervio vagal, es conocido por regular la magnitud de la respuesta inmune innata por la inhibición de la liberación de macrófagos del factor de necrosis tumoral (TNF). Este mecanismo fisiológico se conoce como "camino colinérgico antiinflamatorio" (vea, por ejemplo, Tracey, Nature 420:853 (2002)).

La subunidad $\alpha 7$ receptor acetilcolina nicotínica es requerida para la inhibición de acetilcolina de la liberación de macrófago TNF, y también inhibe la liberación de otras citoquinas. Agonistas (o, a elevadas dosis, agonistas parciales) al subtipo de receptor $\alpha 7$ -específico pueden inhibir la respuesta inflamatoria modulada TNF. Por ello, estos compuestos descritos aquí que son agonistas de $\alpha 7$ pueden ser tratados para tratar trastornos inflamatorios caracterizados por la síntesis excesiva de TNF (vea también Wand *et al.*, Nature 421: 384 (2003)).

Las condiciones inflamatorias que pueden ser tratadas o prevenidas por administración de compuestos descritos aquí incluyen, pero no están limitadas a, inflamación crónica y aguda, psoriasis, gota, pseudogota aguda, artritis gotosa aguda, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, rechazo aloinjerto, rechazo al trasplante crónico, asma, arteroesclerosis, daño pulmonar mononuclear-fagocito dependiente, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, síndrome de angustia respiratoria en adultos, enfermedad de anemia aguda en el pecho, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, glomerulonefritis, lupus nefritis, trombosis e injerto contra reacción del huésped. El síndrome de fibromialgia puede ser tratado con agonistas del receptor de $\alpha 7$.

Minimización de la Respuesta Inflamatoria Asociada con la infección Bacterial y/o Viral

Muchas bacterias y/o infecciones virales están asociadas con los efectos secundarios traídos por la formación de toxinas y la respuesta natural del cuerpo a las toxinas de bacterias y/o virus. Ejemplos de tales infecciones bacteriales incluyen ántrax, botulismo y sepsis. Como se discutió arriba, la respuesta del cuerpo a la infección a menudo conlleva a la generación de una significativa cantidad de TNF y/o otras citoquinas. La sobre-expresión de estas citoquinas puede resultar en un daño significativa, tal como shock séptico, shock endotóxico, urosepsis y síndrome de shock tóxico.

La expresión de citoquina es medida por $\alpha 7$ nAChR, y puede ser inhibida por la administración de agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Estos compuestos descritos aquí que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores pueden por lo tanto ser utilizados para minimizar la respuesta inflamatoria asociada con la infección bacterial, como en los virus y las infecciones de hongos. Ciertos compuestos pueden tener ellos mismos propiedades antimicrobiales.

Estos compuestos pueden ser utilizados como terapia adjunta en combinación con terapias existentes para gestionar infecciones de bacterias, virus u hongos, tal como antibióticos, antivirales u antihongos. Las antitoxinas pueden ser utilizadas para unir las toxinas producidas por los agentes infecciosos y permitir la unión de toxinas a través del cuerpo sin generar respuesta inflamatoria. Ejemplos de antitoxinas son descritas, por ejemplo en U. S. Patent n° 6.310.043 to Bundle *et al.*, incorporada aquí en la referencia. Otros agentes efectivos contra las bacterias y otras toxinas pueden ser efectivos y su efecto terapéutico puede ser complementado por la coadministración de los compuestos descritos aquí.

Usos Analgésicos

Los compuestos pueden ser administrados para tratar y/o prevenir el dolor, incluyendo el neurológico, neuropático y el crónico. La actividad analgésica de los compuestos descritos aquí puede ser demostrada en modelos de dolor inflamatorio persistente y dolor neuropático, desarrollado como se describe en U. S. Publisher Patent Application n° 20010056084 A1 a Allgeier *et al.*, (p.e, hiperalgesia mecánica en el modelo de rata de inflamación adyuvante de Freund completo y la hiperalgesia mecánica en el ratón del modelo de ligación del nervio parcial ciático del dolor neuropático).

El efecto analgésico es adecuado para tratar el dolor de varias génesis de etiología, en particular en el tratamiento del dolor inflamatorio y asociado a la hiperalgesia, dolor neuropático, y asociado a la hiperalgesia, dolor crónico (p.e, dolor crónico severo, dolor post-operativo, y dolor asociado a varias condiciones incluidas el cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota). El dolor inflamatorio puede ser de diversa génesis, incluida artritis y enfermedad reumatoide, teno-sinovitis, y vasculitis. El dolor neuropático incluye neuralgia trigéminal o herpética, dolor diabético neuropático, causalgia, dolor en la baja espalda, y síndromes de desaferentización tal como avulsión plexos braquial.

Una clase adicional de dolores adecuados para el tratamiento con los compuestos presentes son los dolores daño-relacionados o "nociceptivos". La anticoncepción inducida de nicotina parece ser un fenómeno complejo que envuelve múltiples subtipos receptores nicotínicos dependientes del tipo de dolor y de los sitios de acción. Basados en la capacidad de los datos farmacológicos, sin embargo, es evidente que las nAChRs neuronal están conectadas; específicamente, los subtipos neuronales $\alpha 4\beta 2$ han estado implicados en los test de dolor termal agudo tal como placa-caliente (y ensayos tail-flick (que implican un reflejo espinal). El $\alpha 7$ nAChRs está también asociado a la transmisión de modulación del dolor en el CNS en una variedad de especies y test de dolor como se muestra en los estudios de sugestión de los receptores de activación $\alpha 7$ en el CNS que provoca efectos antinociceptivos en un modelo de dolor termal agudo. Ver, por ejemplo, Damaj, M.I. *et al.*, los efectos antinociceptivos de los agonistas nicotínicos $\alpha 7$ en un modelo de dolor agudo. La neurofarmacología 39:2785-2791 (2000) (lo descrito de esto está incorporado en la referencia en su totalidad), y las referencias citadas aquí que proporcionan una guía apropiada de modelos de animales para evaluar los compuestos descritos aquí, incluyendo el modelo de dolor térmico agudo en ratones.

Modelos de animales adicionales para evaluar las actividades antinociceptivas de los compuestos de aquí o la actividad antinociceptiva y efectos de comportamiento característicos de los ligandos nicotínicos con la selectividad para nAChRs neuronal están descritos, por ejemplo en Bannon, A. W. *et al.*, ABT-594 [(R)-5-(acetidinilmetoxi)-2-cloropiridina]: un agente antinociceptivo nuevo, eficaz oralmente actuando vía receptores acetilcolina nicotínico neuronal: II. Caracterización en vivo. J. Pharmacol. Exp. Ther. 285:787-794 (1998) (lo descrito de esto está incorporado aquí en la referencia en su totalidad), incluyendo: una rata modelo de dolor termal (caja caliente) y químico persistente (test de formalina); un roedor modelo para la función motor (para diferenciar la función motora de los efectos analgésicos) y electroencefalograma (EEG, para detectar morfina o similares con efectos secundarios sedantes), y el uso de receptores antagonistas opioideos y antagonistas nAChR, tal como mecamilamina para mostrar la especificidad de nAChR. Futuros modelos de animales son descritos, por ejemplo en Damaj, M.I. *et al.*, efectos Antinociceptivo y farmacológicos de metanicotina, un agonista nicotínico selectivo. J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390-398 (1999) (descritos e incorporados en la referencia en su totalidad), incluyendo lo siguiente: modelos de roedores para los efectos de comportamiento e inactividad antinociceptiva de los ligandos nicotínicos con la selectividad neuronal nAChRs: test de dolor termal agudo (test de ratón tail-flick y placa-caliente), mecánico (test de presión de pata en ratas) y visceral [parafenilquinona (PPQ)]; dolor persistente y crónico (test de formalina y modelo de dolor artrítico en ratón, respectivamente); modelos de comportamiento (actividad locomotora, discriminación de droga, y medida de la temperatura del cuerpo), para establecer los efectos nicotínicos y evaluar un compuesto con un medicamento analgésico potencial con menor efectos secundarios que los dispuestos actualmente.

Mientras que no se desea unirse a una teoría particular, se cree que alguna analgesia está asociada con el receptor $\alpha 4\beta 2$, y con el receptor $\alpha 7$. Por lo tanto, estos compuestos que relacionan ambos receptores (o una combinación de los compuestos que unen ambos receptores) pueden ofrecer un amplio espectro de analgesia que los compuestos que sólo se unen a uno de esos receptores.

Inhibición de Neovascularización

El $\alpha 7$ nAChR está también asociado con la vascularización. La inhibición de la neovascularización, por ejemplo, mediante administración de antagonistas (o ciertas dosis, agonistas parciales) de $\alpha 7$ nAChR puede tratar o prevenir condiciones caracterizadas por una neovascularización indeseable o angiogénesis. Tales condiciones pueden incluir angiogénesis inflamatorias y/o angiogénesis hipóxica inducida. La neovascularización asociada con el crecimiento de tumor puede ser inhibida por administración de estos compuestos descritos aquí como una función antagonista o agonista parcial de $\alpha 7$ nAChR.

La actividad específica antagonista de $\alpha 7$ nAChR reduce la respuesta angiogénica a la inflamación, isquemia, y neoplasia. La orientación apropiada con respecto a los sistemas modelo animal para evaluar los compuestos descritos aquí pueden ser encontrados, por ejemplo en Heeschen *et al.*, J. Clin. Invest. 110(4): 527 (2002), incorporados aquí en la referencia respecto a la inhibición $\alpha 7$ específica revelada de la angiogénesis y celular (*in vitro*) y el modelado

animal de la actividad angiogénica relevante a la enfermedad humana, especialmente al modelo de tumor pulmonar (*in vivo*, en ratones, vea, en particular, las páginas 529 y 532-533).

Tipos de tumor representativos que pueden ser tratados utilizando los compuestos descritos aquí incluyen el cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de pecho, carcinoma de colon, carcinoma de recto, carcinoma de pulmón, carcinoma de orofaringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de esófago, carcinoma de estómago, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de vesícula, carcinoma de vías biliares, carcinoma intestino delgado, carcinoma de tracto urinario, carcinoma de riñón, carcinoma de vejiga, carcinoma de urotelio, carcinoma de tracto genital femenino, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de útero, carcinoma de ovario, coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica gestacional, carcinoma de tracto masculino genital, carcinoma de próstata, carcinoma de vesículas seminales, carcinoma de testículos, tumores células germinales, carcinoma glándula endocrina, carcinoma tiroidea, carcinoma adrenal, carcinoma de glándula pituitaria, carcinoma de piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, sarcoma de tejido y hueso, sarcoma de Kaposi, tumores de cerebro, tumores de nervios, tumores de ojos, tumores de meninges, astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas, meningiomas, tumores sólidos derivados de las malignancias hematopoyéticas (tal como leucemias, cloromas, plasmocitomas, y plagas y tumores de micosis fungoides y cutáneas de T-células linfoma/leucemia), y tumores sólidos derivados de linfomas.

Los compuestos pueden también administrarse en conjunción con otras formas de tratamiento anticáncer, incluyendo la co-administración con agentes antitumor antineoplásicos tal como cis-platin, adriamicina, daunomicina, y similar, y/o agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), como los conocidos en la técnica.

Los compuestos pueden administrarse de tal manera que son dirigidos al lugar del tumor. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse en microesferas, micropartículas o liposomas conjugadas a varios anticuerpos que dirigen las micropartículas al tumor. Además, los compuestos pueden presentarse en microesferas, micropartículas o liposomas que son de un tamaño adecuado para pasar por las arterias y venas, pero se presentan en los lechos capilares alrededor de los tumores y se administran los compuestos localmente en el tumor. Tales dispositivos de suministro de medicamento son conocidos en la técnica.

30 *Tratamiento de Drogadicción, Adicción a la Nicotina y/u Obesidad*

Los compuestos pueden ser utilizados para tratar la drogadicción, adicción a la nicotina y/u obesidad, tal como la obesidad asociada con el cese de la droga. Los componentes pueden ser utilizados como terapia adjunta en combinación con las existentes terapias en el manejo de los trastornos y enfermedades anteriormente mencionadas. En tales situaciones, es preferible administrar componentes activos de una manera que se optimice los efectos de producción de dopamina y/o secreción, mientras minimiza los efectos de los receptores subtipos, tal como los que están asociados con los músculos y los ganglios. Esto puede ser logrado mediante el suministro dirigido de medicamento y/o por ajuste de la dosis de forma que se obtienen los efectos deseados sin alcanzar la dosis umbral requerida para lograr efectos secundarios significativos.

En esta realización, los compuestos tienen la capacidad de unirse a, y en las mayorías de las circunstancias, antagonizar o parcialmente antagonizar a uno o más receptores nicotínicos del cerebro del paciente que modula la liberación de la dopamina, como el receptor $\alpha 4\beta 2$, a concentraciones en las que el receptor $\alpha 4\beta 2$ no está afectado en su mayoría. Por lo tanto, tales compuestos tienen la capacidad de expresar la nicotina farmacológicamente y en particular, actuar como antagonistas de la dopamina.

De acuerdo con esta realización, los compuestos son efectivos para suprimir la producción de dopamina y/o liberación, y pueden ser utilizados para tratar la drogadicción, adicción a la nicotina, y/u obesidad en concentraciones que no son suficientes para provocar un efecto secundario apreciable, como se demuestra mediante la disminución de efectos en las preparaciones para que se cree que reflejan efectos en el sistema cardiovascular, o efectos en los músculos esqueléticos. Por lo que la administración de los compuestos proporciona una ventana terapéutica en que el tratamiento de la drogadicción, adicción a la nicotina y/u obesidad es efectuado, y los efectos secundarios son eliminados. Así, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención es suficiente para proporcionar el deseado efecto antagonista en la producción de dopamina y/o secreción, pero es insuficiente (e.d., no está a un nivel suficientemente alto) para dar lugar a los efectos secundarios indeseables. Preferiblemente, los compuestos dan resultado en el tratamiento de drogadicción, adicción a nicotina y/o obesidad al administrar menos de 1/3, frecuentemente menos que 1/5, y más frecuentemente menos de 1/10, de la cantidad suficiente para causar cualquier efecto secundario en un grado significativo.

60 *Otros Trastornos*

Además del tratamiento de los trastornos de CNS, trastornos inflamatorios, y trastornos neovasculares e inhibición de la respuesta del dolor, los compuestos pueden ser utilizados para prevenir o tratar ciertas condiciones, enfermedades, y trastornos. Ejemplos incluyen los trastornos autoinmunes tales como Lupus, trastornos asociados con la liberación de citoquinas, caquexia secundaria a la infección (p.e., como ocurre con el SIDA, SIDA complejo relacionado y neoplasia), tal como las indicaciones explicadas en PCT WO 98/25619. Los compuestos pueden administrarse para tratar convulsiones tales como las que son sintomáticas de la epilepsia, y para tratar las condiciones de sífilis y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Usos Diagnósticos

Los compuestos pueden ser utilizados en composiciones de diagnóstico, tales como sondas, particularmente cuando están modificados para incluir apropiados mareas. Las sondas pueden utilizarse, por ejemplo, para determinar un número relativo y/o función de los receptores específicos, particularmente $\alpha 4\beta 2$ o receptores subtipos $\alpha 7$. Los compuestos de la presente invención son marcados con cantidades isotópicas radiactivas como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I , como se discute en la PCT WO 01/82979 a Bencherif *et al.*

Los compuestos administrados pueden detectarse usando los métodos de detección conocidos apropiados para el marea utilizado. Ejemplos de los métodos de detección incluyen la topografía de emisión de posición (PET) y la tomografía computarizada de emisión simple de fotón SPECT). Los radiomarcajes descritos son de utilidad en PET (p.e., ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y SPECT (p.e., ^{123}I) imaginando, con vida media de 20.4 minutos para ^{11}C , 109 minutos para ^{18}F , 13 horas para ^{123}I y 16 horas para ^{76}Br . Una alta actividad específica es deseada para visualizar los subtipos de receptores selectivos en concentraciones de no saturación. Las dosis administradas normalmente están por debajo del rango y proporciona imágenes de alto contraste. Se espera que los compuestos sean capaces de administrarse en niveles no tóxicos. La determinación de la dosis es llevada a cabo de una manera conocida por los especialistas en la técnica de imagen de radiomarcado. Vea por ejemplo, U. S. Patent N° 5.969.144 a London *et al.*

Los compuestos son administrados utilizando técnicas conocidas. Vea por ejemplo U. S. Patent 5.969.144 a London *et al.* Los compuestos pueden administrarse en formulaciones de composiciones que incorporan otros ingredientes, tales como otros tipos de ingredientes que son de utilidad en la formulación y diagnóstico de composición. Los compuestos útiles en relación con la presente invención son empleados en su forma pura. Vea U. S. Patent N° 5.853.696 a Elmalch *et al.*

Después de que los compuestos sean administrados al sujeto (p.e., sujeto humano), la presencia de un compuesto en el sujeto puede cuantificarse por técnicas apropiadas para indicar la presencia, cantidad y funcionalidad de los subtipos de receptor colinérgicos nicotínicos seleccionados. Además de a los humanos, los compuestos pueden ser administrados a animales, tales como ratones, ratas, perros, y monos. Las imágenes de SPECT y PET pueden llevarse a cabo utilizando las técnicas y aparatos apropiados. Vea Villemagne *et al.*, In: Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities, Americ *et al.* (Eds.), 235-250 (1998) and U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.* para la realización de las técnicas de observación representativas.

Los compuestos radiomarcados se unen con gran afinidad a los subtipos nAChR selectivos (p.e., $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$) y preferiblemente muestra una unión no específica insignificante a otros subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos (p.e., aquellos receptores subtipos asociados con los músculos y ganglios). Por lo tanto, los compuestos pueden utilizarse como agentes para imagen no invasiva de los subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos en el cuerpo del sujeto, particularmente en el cerebro para diagnosis asociada con una variedad de enfermedades y trastornos de CNS.

En un aspecto, las composiciones de diagnóstico pueden utilizarse en un método para diagnosticar la enfermedad en un sujeto, tal como un paciente humano. El método incluye la administración a un paciente de un compuesto marcado detectable como se describe aquí, y detección de la unión del compuesto para seleccionar el receptor subtipo nicotínico (p.e., subtipo receptor $\alpha 7$). Los especialistas en la técnica de detección, tales como PET y SPECT, pueden utilizar compuestos radiomarcados descritos aquí para diagnosticar una amplia variedad de condiciones y trastornos, incluyendo condiciones y trastornos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo. Tales trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades de CNS y trastornos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Estas y otras enfermedades representativas y trastornos pueden evaluarse y se incluyen en la U. S. Patent N° 5.952.339 to Bencherif *et al.*, y los contenidos se incorporan aquí por referencia.

En otro aspecto, las composiciones de diagnóstico son utilizadas en un método para monitorizar subtipos de receptor nicotínico selectivo de un sujeto, tal como en un paciente humano. El método implica administrar al paciente un compuesto marcado y detectable como se describe aquí, y la detección de la unión de un compuesto al subtipo de receptor nicotínico selectivo (p.e., el subtipo receptor $\alpha 7$).

Los ejemplos siguientes son proporcionados para ilustrar la forma en que los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados y no deberían interpretarse como limitación de los mismos.

V. Ensayos biológicos*Radioligandos unidos a CNS nAChR**A4 β 2 Subtipo*

Unas ratas (hembras, Sprague-Dawley), de peso 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo de 12 h luz/oscuridad con libre acceso al agua y comida suministrada por PMI Nutrition International, Inc. Los animales fueron anestesiados con 70% CO_2 , y decapitados. Los cerebros fueron eliminados y colocados en un buffer preparativo a temperatura de congelación. El córtex cerebral fue eliminado y emplazado en 20 volúmenes (peso: volumen) en un preparado buffer a temperatura de congelación (137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH_2PO_4 , 8 mM NaH_2PO_4 , 20 mM HEPES

(ácido libre), 5 mM iodoacetamida, 1.6 mM EDTA, pH=7); PMSF disuelto en metanol a una concentración final de 100 μ M, fue añadido y la suspensión fue homogeneizada por Politron. El homogenato fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4°C y el pellet resultante fue resuspendido en 20 volúmenes de agua helada. Después de una incubación de 60 min en hielo, un nuevo pellet fue recogido por centrifugación a 18.000 x g durante 20 min a 4°C. El pellet final fue resuspendido en 10 volúmenes de buffer y almacenado a -20°C. En el día del ensayo, el tejido fue descongelado, centrifugado a 18.000 x g durante 20 min, y entonces resuspendido en PBS helado (Buffer Salino Fosfato Dulbecco, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM NaH₂PO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, invitrogen/Gibco, pH 7.4) hasta una concentración final de aproximadamente 4 mg proteína/ml. La proteína fue determinada por el método de Lowry *et al.*, J. Biol. Chem 193: 265 (1951), utilizando suero bovino abúmino como el estándar.

La unión de [³H] nicotina fue medida usando una modificación de métodos de Romano *et al.* Science 210: 647 (1980) and Marks *et al.*, Mol. Pharmacol. 30: 427 (1986). El [³H] nicotina (Actividad Específica = 81.5 Ci/mmol) fue obtenida de NEN Research Products. La unión de [³H] nicotina fue medida utilizando 3 h de incubación a 4°C. Las incubaciones fueron llevadas a cabo en placas de microtitulación de 48 pocillos, conteniendo unos 400 μ g de proteína por pocillo en un volumen final de incubación de 300 μ l. La incubación buffer era PBS y la concentración final de [³H] nicotina era de 5 nM. La reacción de unión se determinó por filtración de la proteína conteniendo el ligando de unión en los filtros de fibra de vidrio (GF/B, Brandel) utilizando un Recolector de Tejido Brandel a 4°C. Los filtros fueron remojados en agua desionizada conteniendo un 0.33% de polietilenimina para reducir la unión no específica. Cada filtro fue lavado con buffer hielo frío (3 x 1 ml). La unión no específica se determinó por inclusión de 10 μ M L-nicotina no radiactiva (Acros Organice) en pocillos seleccionados.

La inhibición de unión [³H] nicotina mediante los componentes test fue determinada incluyendo siete diferentes concentraciones de componente de ensayo en los pocillos seleccionados. Cada concentración fue repetida en triplicado. Los valores de IC₅₀ fueron estimados como la concentración de componente que inhibe el 50 por ciento de la unión específica [³H] nicotina. Las constantes de inhibición (valores de Ki), en nM, fueron calculadas de los valores de IC₅₀ utilizando el método de Cheng *et al.*, Biochem. Pharmacol, 22: 3099 (1973).

Subtipo $\alpha 7$

Las ratas (hembras, Sprague-Dawley), con peso de 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad y se les permitió el acceso libre a agua y comida suministrada por PMI Nutrition International, Inc. Los animales fueron anestesiados con 70% CO₂ y decapitados. Los cerebros fueron sacados y situados en plataforma congelada. El hipocampo fue sacado y situado en 10 volúmenes (peso: volumen) de buffer preparada hielo-frío (137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM NaH₂PO₄, 20 mM HEPES (ácido libre), 5 mM iodoacetamida, 1.6 mM EDTA, pH 7.4); PMSF, disuelta en metanol a una concentración final de 100 μ M, fue añadida en una suspensión de tejido y homogeneizada por Politron. El homogeneizado fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4°C y los pellets resultantes fueron resuspendidos en 10 volúmenes de agua a temperatura de congelación. Después de 60 min de incubación en hielo, un nuevo pellet fue recogido por centrifugación a 18.000 x g durante 20 min a 4°C. El pellet final fue resuspendido en 10 volúmenes de buffer y almacenados a -20°C. En el día del ensayo, el tejido fue descongelado, centrifugado a 18.000 x g durante 20 min y resuspendido en hielo-frío PBS (Fosfato buffer salino de Dulbecco, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) a una concentración final de aproximadamente 2 mg proteína/ml. La proteína fue determinada por el método de Lowry *et al.*, J. Biol. Chem. 193:265 (1951), utilizando suero bovino como el estándar.

La unión de [³H] MLA fue medida utilizando una modificación de los métodos de Davies *et al.*, Neuropharmacol, 38: 679 (1999). [³H] MLA (Actividad Específica 2 25-35 Ci/mmol) fue obtenida de Tocris. La unión de [³H] MLA fue determinada mediante 2 horas de incubación a 21°C. Las incubaciones se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 48 pocillos y contenían unos 200 μ g de proteína por pocillo en un volumen de incubación final de 300 μ l. La incubación buffer fue PBS y la concentración final de [³H] MLA fue de 5nM. La reacción de unión se determinó por filtración de la proteína conteniendo el ligando de unión en los filtros de fibra de vidrio (GF/B Brandel) utilizando y Recolector de Tejido Brandel a temperatura ambiente. Los filtros fueron remojados en agua desoinizada conteniendo un 0.33% de polietilenimina para reducir la unión no específica. Cada filtro fue lavado con PBS (3 x 1 ml) a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó por inclusión de 50 μ M MLA no radiactivo en los pocillos seleccionados.

La inhibición de la unión [³H] MLA por los componentes de ensayo se determinó incluyendo siete concentraciones diferentes de componentes de ensayo en los pocillos seleccionados. Cada concentración fue hecha en triplicado. Los valores de IC₅₀ fueron estimados como la concentración de componente de inhibe el 50% de la unión específica [³H] MLA. Las constantes de inhibición (valores Ki), dadas en nM, se calcularon a partir de los valores de IC₅₀ utilizando el método de Cheng *et al.*, Biochem, Pharmacol, 22: 3099-3108 (1973).

Determinación de la Liberación de Dopamina

La liberación de dopamina fue medida utilizando sinaptosomas estriales obtenidas del cerebro de la rata, de acuerdo con los procedimientos explicados en Rapier *et al.*, J. Neurochem. 54: 937 (1990). Las ratas (hembras, Sprague-Dawley), en peso 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad y se les permitió el acceso libre a agua y comida suministrada por PMI Nutrition International, Inc. Los animales fueron anestesiados con 70%

CO₂ y decapitados. Los cerebros fueron sacados rápidamente y la estriada diseccionada. El tejido estriado de cada dos ratas fue reunido y homogeneizado en 0.32 M de sacarosa congelada (5 ml) conteniendo 5 mM HEPES, pH 7.4, utilizando un homogeneizador vidrio/vidrio. El tejido fue entonces centrifugado a 1.000 x g durante 10 min. El pellet fue descargado y el sobrenadante fue centrifugado a 12.000 x g durante 20 min. El pellet resultante fue resuspendido en un buffer de perfusión conteniendo inhibidores monoamina oxidasa (128 mM NaCl, 2.4 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 3.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 25 mM HEPES, 1 mM ácido ascórbico, 0.02 mM pargilina HCl y 10 mM glucosa, pH 7.4 y centrifugado durante 15 min a 25.000 x g. El pellet final fue resuspendido en un buffer de perfusión (1.4 ml) para el uso inmediato.

La suspensión sinaptosomal fue incubada durante 10 min a 37°C para restaurar la actividad metabólica. La [³H] Dopamina ([³H] DA, actividad específica = 28.0 Ci/mmol, NEN Research Products) fue añadida a una concentración final de 0.1 μM y la suspensión fue incubada a 37°C durante otros 10 min. Las alícuotas de tejido (50 μl) y buffer de perfusión (100 μl) fueron cargadas en cámaras de suprafusión de Brandel Suprafusion System (series 2500, Gait-hersburg, MD). Buffer perfusión (temperatura ambiente) fue bombeado a las cámaras en un flujo de 3 ml/min para el período de lavado de 8 min. Se aplicó componente de ensayo (10 μM) o nicotina (10 μM) en la corriente de perfusión durante 40 seg. Las fracciones (12 seg cada una) eran continuamente recogidas de cada cámara durante el experimento para capturar la liberación basal y la liberación de pico inducido por agonista y para reestablecer la línea base después de la aplicación del agonista. El perfusato fue recogido directamente en los viales de centelleo, donde el fluido de centelleo fue añadido. El [³H] DA liberado fue cuantificado por el contador de centelleo. Para cada cámara, el área integrada del pico fue normalizada a su línea base.

La liberación fue expresada como un porcentaje de liberación obtenido a concentraciones iguales de L-nicotina. En cada ensayo, cada componente de ensayo fue replicado utilizando 2-3 cámaras; las réplicas fueron un promedio. Las apropiadas curvas dosis-respuesta del componente de ensayo fueron determinadas. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{max}) fue determinada como un porcentaje de la activación máxima inducida por L-nicotina. La concentración de compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC₅₀) del específica flujo de iones también fue definida.

El antagonismo de la liberación de dopamina también puede evaluarse utilizando ensayos descritos en Grady *et al.*, "Characterization of nicotinic receptor mediated [³H] dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum", J. Neurochem. 59: 848-856 (1992) and Soliakov and Wonnacott, "Voltage-sensitive Ca²⁺ channels involved in nicotinic receptor-mediated [³H] dopamine release from rat striatal synaptosomes", J. Neurochem. 67:163-170 (1996).

Interacción en el Subtipo Músculo Humano

La activación del tipo músculo nAChR fue establecida en la línea clonal humana TE671/RD, que es derivada de un rhabdomyosarcoma embrional (Stratton *et al.*, Carcinogen 10: 899 (1989)) Esas células expresan los receptores que tienen perfiles moleculares farmacológicos (Lukas, J, Pharmacol. Exp. Ther. 251: 175 (1989)), electrofisiológicos (Oswald *et al.*, Neurosci. Left 96: 207 (1989)), y biológicos (Luther *et al.*, Neurosci 9:1082 (1989)) similares al tipo músculo nAChR.

Las células TE971/RD fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo de acuerdo con los protocolos rutinarios (Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2:52 (1991) and Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Dulbecco modificado Tagle (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1 mM piruvato sódico, 4 mM L-Glutamino, y 50.000 unidades de estreptomycin-penicilina (Irving Scientific). Cuando las células fueron 80% confluentes, fueron situadas en 6 pocillos de poliestireno (Costar). Los experimentos fueron llevados a cabo con las células alcanzando 100% de confluencia.

La función del receptor acetilcolina nicótico (nAChR) fue ensayada utilizando un eflujo ⁸⁶RB⁺ de acuerdo con el método descrito por Lukas *et al.*, Anal. Biochem 175: 212 (1988). En el día del experimento, los medios de crecimiento fueron suavemente eliminados del pocillo y medios de crecimiento conteniendo ⁸⁶Cloruro de Rubidio (10⁶ μCi/ml) fueron añadido a cada pocillo. Las células fueron incubadas a 37°C durante un mínimo de 3 horas. Después del periodo de carga, el exceso de ⁸⁶RB⁺ fue eliminado y las células se lavaron dos veces con el fosfato libre salino buffer Dulbecco ((138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4), teniendo cuidado de no molestar a las células. Las células siguientes fueron expuestas a 100 μM de componente de ensayo, 100 μM de L-nicotina (Acros Organics) o sólo buffer durante 4 min. Después del periodo de exposición, el sobrenadante conteniendo la ⁸⁶RB⁺ liberada fue eliminado y trasferido a los viales de centelleo. El fluido de centelleo fue añadido y la radioactividad liberada fue medida utilizando un contador de líquido de centelleo.

En cada ensayo, cada punto tenía 2 réplicas, que fueron promediadas. La cantidad de ⁸⁶RB⁺ liberada fue comparada con ambos un control positivo (100 μM L-nicotina) y un control negativo (sólo buffer) para determinar el porcentaje del suministro relacionado con el L-nicotina.

Las curvas dosis-respuesta apropiadas del componente de ensayo fueron determinadas. La máxima activación para los componentes individuales (E_{max}) fue determinada como un porcentaje de la máxima activación inducida por

L-nicotina. La concentración de compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC₅₀) del flujo específico de iones también fue determinada.

Interacción del Subtipo Gangliónico de Ratas

La activación del ganglio nAChR de rata se estableció en la línea clonal PC 12 feocromocitoma, que es una célula lineal clonal continua de origen de cresta neural, derivada del tumor de una médula adrenal de la rata. Estas células expresan los receptores nicotínicos neuronales similares al ganglio (vea Whiting *et al.*, Nature 327: 515 (1987); Lukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251:175 (1989); Whiting *et al.*, Mol. Brain Res. 10:61 (1990)).

Las células de rata PC12 se mantuvieron en una fase de crecimiento proliferativa de acuerdo a los protocolos rutinarios (Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2: 52 (1991) and Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Eagle modificado Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato sódico, 4 mM L-Glutamina, y 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irvine Scientific). Cuando las células estuvieron eran 80% confluentes, se pusieron en 6 pocillos de placas Nunc (Nunc) y con una capa de 0.03% de poli-L-lisina (Sigma, disuelta en 100 mM de ácido bórico). Los experimentos se llevaron a cabo cuando las células alcanzaron 80% de confluencia.

La función del receptor acetilcolina nicótico (nAChR) fue ensayada utilizando eflujo de ⁸⁶Rb⁺ de acuerdo con el método descrito por Lukas *et al.*, Anal. Biochem. 175:212 (1988). En el día del experimento, la media de crecimiento fue gentilmente eliminada del pocillo y la media de crecimiento conteniendo cloruro de ⁸⁶Rubidio (10⁶ μCi/ml) fue añadida a cada pocillo. Las células se incubaron a 37°C durante un mínimo de 3 h. Después del período de carga, el exceso de ⁸⁶Rb⁺ fue eliminado y las células se lavaron dos veces con un buffer salino de fosfato de marcado Dulbecco libre (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4), teniendo en cuenta que no se molesten a las células. A continuación, las células se expusieron a 100 μM de compuesto de ensayo, 100 μM de nicotina o buffer sólo durante 4 min. En el siguiente período de exposición, el sobrenadante conteniendo la ⁸⁶Rb⁺ liberada fue eliminado y transferido a los viales de centelleo. El fluido de centelleo fue añadido y la radioactividad liberada se midió por recuento de centelleo líquido.

Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 replicaciones que fueron de media. La cantidad de ⁸⁶Rb⁺ liberada fue comparada con un control positivo (100 μM de nicotina) y un control negativo (buffer sólo) para determinar el porcentaje de liberación relativo a L-nicotina.

Las curvas dosis-respuestas del compuesto test fueron determinadas de una manera apropiada. La activación máxima para los compuestos individuales (Emax) fue determinada como un porcentaje de la máxima activación inducida por L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC₅₀) del flujo específico de iones también fue determinada.

Interacción del Subtipo Gangliónico Humano

La línea celular SH-SY5Y es una línea continua derivada de una secuenciación subclonal de la línea celular parental, SK-N-SH, que fue originalmente obtenida de un neuroblastoma periférico humano. Las células SH-SY5Y expresan un ganglio similar a nAChR (Lukas *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 4:1 (1993)).

Las células humanas SH-SY5Y fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo de acuerdo con los protocolos rutinarios ((Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2: 52 (1991) and Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Eagle modificado Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato sódico, 4 mM L-Glutamina, y 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irvine Scientific). Cuando las células estuvieron al 80% del confluente, se pusieron en 6 pocillos de placas de poliestireno (Costar). Los experimentos se llevaron a cabo cuando las células alcanzaron 80% de confluencia.

La función del receptor acetilcolina nicótico (nAChR) fue ensayada utilizando eflujo de ⁸⁶Rb⁺ de acuerdo con el método descrito por Lukas *et al.*, Anal. Biochem. 175:212 (1988). En el día del experimento, la media de crecimiento fue gentilmente eliminada del pocillo y la media de crecimiento conteniendo cloruro de ⁸⁶Rubidio (10⁶ μCi/ml) fue añadida a cada pocillo. Las células se incubaron a 37°C durante un mínimo de 3 h. Después del periodo de carga, el exceso de ⁸⁶Rb⁺ fue eliminado y las células se lavaron dos veces con un buffer salino de fosfato de marcado Dulbecco libre (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4), teniendo en cuenta que no se molesten a las células. A continuación, las células se expusieron a 100 μM de compuesto de test, 100 μM de nicotina o buffer sólo durante 4 min. En el siguiente periodo de exposición, el sobrenadante conteniendo la ⁸⁶Rb⁺ liberada fue eliminado y transferido a los viales de centelleo. El fluido de centelleo fue añadido y la radioactividad liberada se midió por recuento de centelleo líquido.

Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 replicaciones que fueron promediadas. La cantidad de ⁸⁶Rb⁺ liberada fue comparada con ambos un control positivo (100 μM de nicotina) y un control negativo (buffer sólo) para determinar el porcentaje de liberación relativo a L-nicotina.

Las curvas dosis-respuestas del compuesto test fueron determinadas de una manera apropiada. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{max}) fue determinada como un porcentaje de la máxima activación inducida por L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo espectral de iones también fue determinada.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos sintéticos son proporcionados para mostrar la presente invención y no deberían ser interpretados como una limitación del objetivo del mismo. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se indique otra cosa. Los rendimientos de reacción están en porcentaje molar.

Ejemplo 1

Ejemplo nº1 es el par de isómeros, 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fueron preparados según las siguientes técnicas.

4-Iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

A una suspensión de ácido 3-ciclohexenocarboxílico (5.0 g, 40 mmol) en agua (200 ml) fue añadido, con un vigoroso movimiento, bicarbonato sódico (9.90 g, 118 mmol). Una solución de yoduro potásico (39.0 g, 235 mmol) en agua (125 ml) fue preparada y a este yodo (10 g, 40 mmol) fue añadido para dar una solución marrón. Esta solución fue añadida en una porción a la solución que se agita vigorosamente de ciclohexenocarboxilato. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente a oscuras durante 18 h. El sólido resultante amarillo fue recogido por filtración. El sólido húmedo fue disuelto en cloroformo (150 ml) y lavado con solución de trisulfato sódico (2x25 ml), y luego con salmuera (25 ml). Se secó sobre sulfato magnésico, y fue filtrado y evaporado mediante evaporación rotatoria para lograr iodolactona (8.5 g, 84%, m.p. 133-134°C).

6-Oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

Al 4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (8.00 g, 31.7 mmol) en benceno (100 ml) fue añadido 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (7.9 g, 32 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 6 h. El precipitado blanco se filtró de la solución enfriada y lavado con éter (100 ml). La combinación de filtrados fue lavada en agua (50 ml), 1N HCl (50 ml), y en salmuera (25 ml), y secada sobre sulfato magnésico. Los solventes fueron eliminados por evaporación rotatoria para obtener el alqueno como un aceite marrón claro (2.6 g, 66%).

N-benzil-5-hidroxyciclohex-3-enocarboxamida

Al 6-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (2.6 g, 21 mmol) en xilenos (50 ml) bajo nitrógeno, se añadió benzilamina (3.42 g, 32 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 16 h, y enfriada a temperatura ambiente. El precipitado blanco pesado fue recogido por filtración y recristalizado del diclorometano/hexano para dar la amida como un sólido blanco (3.8 g, 78%, m.p. 127-128°C).

5-(Benzilaminometil)ciclohex-2-enol

A una suspensión de hidruro de aluminio de litio (1.50 g, 40.5 mmol) en THF seco (100 ml), enfriado en baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de N-benzil-5-hidroxyciclohex-3-enocarboxamida (4.6 g, 20 mmol) en THF (60 ml) durante 30 min. El baño frío fue eliminado y la reacción se calentó por reflujo durante 16 h. Luego la mezcla fue enfriada en baño de hielo y diluida con éter (200 ml), y luego cuidadosamente apagada con agua (1.5 ml), 1N hidróxido de sodio (4 ml) y agua (1.5 ml), con éxito. Después de agitar durante 45 min, la suspensión blanca fue filtrada a través de una frita de vidrio y el residuo fue lavado con éter. La eliminación de los solventes por evaporación rotatoria dio al alcohol como un aceite sin color y claro (3.8 g, 88%).

6-Benzil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

A una solución de 5-(benzilaminometil)ciclohex-2-enol (3.80 g, 17.5 mmol) en, diclorometano seco (150 ml) se añadió dióxido de manganeso activado (18.0 g, 210 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada vigorosamente bajo nitrógeno durante 2 h. La solución amarilla fue filtrada a través de Celite y los sólidos fueron lavados con diclorometano (2 x 50 ml). La combinación de filtros fueron concentrados por evaporación rotatoria para dar un aceite naranja, que fue solidificado brevemente. El sólido fue recristalizado del hexano/éter caliente para dar la cetona como un sólido blanco (2.6 g, 68%).

t-Butil 3-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato

A una solución de 6-benzil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (1.2 g, 5.6 mmol) en diclorometano seco (20 ml), enfriado en un baño de hielo bajo nitrógeno, fue añadido por goteo cloroformato de cloroetil (Acros, 0.64 ml, 7.2 mmol). La mezcla fue agitada 10 min a 0°C, y luego calentada a temperatura ambiente y agitada durante 1.5 h. La mezcla fue concentrada por secado mediante evaporación rotatoria y el residuo fue disuelto en metanol (15 ml). La solución resultante fue calentada bajo reflujo durante 2, concentrado mediante el secado de la evaporación por rotación y el

ES 2 356 356 T3

residuo fue resuspendido en diclorometano seco (20 ml). La suspensión fue enfriada en baño de hielo, luego la trietilamina (2.1 ml, 15 mmol) fue añadida, seguido de di-*t*-butil dicarbonato (1.31 g, 6.01 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana (64 h). La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada con agua, 1N HCl, agua, y salmuera (10 ml cada uno). La capa orgánica fue secada sobre sulfato magnésico, filtrada, y concentrada por evaporación rotatoria para dar un aceite amarillo que solidifica en una cera sólida. El producto contenía impurezas menores y fue purificado por una columna cromatográfica, utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (0-30% acetato de etilo) como efluente, para dar el producto como una cera sólida amarilla pálida (0.80 g, 63%).

t-Butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y *t*-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato

A una solución de diisopropilamina seca (0.15 ml, 1.1 mmol) en THF seco (15 ml), enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno, se añadió por goteo una solución de 2.4 M *n*-butillitio en hexano (0.46 ml, 1.1 mmol). Después de 15 min, una solución de *t*-butil-3-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato (225 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) fue añadida por goteo. Después del agitado durante 15 min a -78°C, 2-(*N*, *N*-bis(trifluorometilsulfonil) amino-5-cloropiridina (431 mg, 1.10 mmol) fue añadida en una parte. La reacción se mantuvo caliente alrededor de 0°C durante 1.5 h, en cuyo momento se apagó por adición de una solución de soluto saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La mezcla se extrajo con éter (4 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1N HCl, agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera (10 ml cada una) y se secó sobre sulfato magnésico. La filtración y concentración por evaporación rotatoria dio un aceite naranja viscoso. Este fue disuelto en cloroformo, adsorbido en 5 g de gel de sílice, secado y eluado en un sistema combiflash ISCO (10 g SiO₂ en columna, 20 ml/min de flujo, 0-50% etil acetato/hexano durante 20 min). Las fracciones correspondientes al producto deseado (mayor R_f, no-UV activa) fue cogida y concentrada por evaporación rotatoria para lograr la mezcla de los triflatos de enol como un aceite amarillo pálido (260 mg, 73%).

3-(3-Piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro

A una solución de la mezcla de enol triflatos (1.0 g, 2.8 mmol) en dimetoxietano (20 ml) fue añadida una solución saturada de carbonato sódico (5 ml), cloruro de litio (0.42 g, 10 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (510 mg, 4.20 mmol). La mezcla de reacción fue rellenada con nitrógeno y luego el catalizador de paladio tetrakis (trifenilfosfina) fue añadido (200 mg). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 4 h. La mezcla oscura fue filtrada a través de una compresa de Celite en una solución de hidróxido de amonio acuosa (25 ml). La mezcla fue extraída con etil acetato (2 x 25 ml), y los orgánicos fueron lavados con salmuera (2 x 15 ml) y secados sobre sulfato sódico. La concentración por evaporación rotatoria dio un aceite oscuro, que fue purificado con mediante columna cromatográfica, utilizando hexano-etil acetato (2:1) como eluyente para lograr un aceite marrón (750 mg). El aceite fue disuelto en metanol (5 ml) y se trató con 4 N HCl en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La eliminación de solvente por evaporación rotatoria dejó un residuo, que fue disuelto en metanol y tratado con hidróxido de amonio, y se concentró por evaporación rotatoria. El aceite resultante fue triturado con cloroformo y el extracto fue purificado mediante columna cromatográfica en una columna de gel de sílice ISCO 10 g, utilizando un gradiente de metanol/diclorometano (0-10% metanol con 1% hidróxido de amonio) como eluyente. Esto separó los dos regioisómeros.

La mayor parte de las fracciones R_f fueron recogidas, concentradas y tratadas con HCl metabólico, y concentradas para dar 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro, (96 mg), m.p.=210-212°C.

La menor parte de las fracciones R_f fueron recogidas, concentradas y tratadas con HCl metabólico, y concentradas para dar 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, (28 mg).

Ejemplo 2

El ejemplo nº 2 es 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]octano

A una solución de una mezcla de *t*-butil 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y *t*-butil 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (150 mg) en metanol (5 ml) fue añadido un catalizador de 10% Pd/C y la mezcla fue sometida a hidrogenólisis (45 psi) durante 48 h. La reacción fue filtrada a través de Celite y concentrada por evaporación rotacional, y luego el residuo fue formado en diclorometano (1 ml) y tratado con ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 3 h, la mezcla fue concentrada hasta su sequedad por evaporación rotatoria, dividiéndose entre el agua y diclorometano, y la capa orgánica deshecha. La capa acuosa fue hecha de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. Después de secarse sobre sulfato sódico, la solución filtrada fue concentrada hasta su sequedad por evaporación rotatoria y el residuo purificado por columna cromatográfica utilizando un gradiente de metanol/diclorometano gradiente (0-10% metanol con 1% de hidróxido amónico) como eluyente. Las fracciones de producto fueron recogidas y concentradas para dar el producto deseado (20 mg). Este fue recromatografiado (mismas condiciones) para dar la base libre (10 mg) como un aceite marrón.

ES 2 356 356 T3

Ejemplo 3

El ejemplo nº3 es el par de regioisómeros 3-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fueron preparados de acuerdo con las siguientes técnicas.

3-(6-Metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(6-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo [3.2.1] oct-3-eno dihidrocloruro

A una solución de una mezcla de t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (120 mg, 0.336 mmol) en dimetoxietano (2 ml) fue añadida a una solución saturada de carbonato sódico (0.5 ml), cloruro de litio (42 mg, 1 mmol) y ácido 2-metoxi-5-piridinilborónico 1,3-propanediol cíclico éster (96 mg, 0.5 mmol). El matraz de reacción fue sometido a gran vacío y rellenado con nitrógeno tres veces, luego el catalizador de paladio tetrakis (trifenilfosfina) fue añadido (20 mg). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentado bajo reflujo durante 2.5 h. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 ml) y filtrada a través de una compresa de Celite en una solución (20 ml) de hidróxido de amonio 50% acuosa. La mezcla fue extraída con etil acetato (2 x 15 ml) y luego los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 ml) y secados sobre sulfato magnésico. La concentración por evaporación rotacional dio un aceite oscuro, que fue purificado por columna cromatográfica utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (0-30% etil acetato) como eluyente para lograr un producto como un aceite marrón (65 mg, 63%). Una solución de la mezcla resultante de regioisómeros en dioxano (1 ml) fue tratada con 4N HCl en dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La eliminación del solvente por evaporación rotatoria dejó un residuo que fue recrystalizado del isopropanol-éter para dar un producto similar a una espuma amarilla pálida (GC: 86% pureza, 2 isómeros 61% y 25% respectivamente).

Ejemplo 4

El ejemplo nº4 es el par de regioisómeros 3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fueron, preparados de acuerdo a las siguientes técnicas:

3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-fenoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1] oct-3-eno dihidrocloruro

A una solución de una mezcla de t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (144 mg, 0.40 mmol) en dimetoxietano (2 ml) fue añadida a una solución saturada de carbonato sódico (0.5 ml), cloruro de litio (50 mg, 1.2 mmol) y ácido 5-fenoxi-3-piridinilborónico (128 mg, 0.60 mmol). El matraz de reacción fue sometido a alta presión y rellenado con nitrógeno tres veces, entonces el catalizador de paladio tetrakis (trifenilfosfina) fue añadido (50 mg). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 2.5 h. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 ml) y filtrada a través de una compresa de Celite en una disolución (20 ml) de hidróxido amónico acuosa en agua 50%. La mezcla fue extraída con etil acetato (2 x 15 ml) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 15 ml) y secados sobre sulfato magnésico. La concentración por evaporación rotatoria dio un aceite oscuro, que fue purificado por columna cromatográfica utilizando un gradiente hexano/etil acetato (0-30% etil acetato) como eluyente, para lograr el producto como un aceite marrón. Una solución resultante del par de regioisómeros e dioxano (1 ml) fue tratada con 4 N HCl en dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La eliminación del solvente por evaporación rotacional dejó un residuo que fue recrystalizado del isopropanol/éter para dar una mezcla del par deseado de regioisómeros (32 mg) como una espuma amarilla pálida.

Ejemplo 5

El ejemplo nº5 es la pareja de isómeros 6-metil-3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno and 6-metil-3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno, que fueron preparados de acuerdo con las siguientes técnicas:

6-Metil-3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno y 6-metil-3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno

A una suspensión de una mezcla de 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro and 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro (50 mg, 0.18 mmol) en dicloroetano (3 ml) fue añadido formaldehído acuoso 40% (75 mg, 1 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (215 mg, 1 mmol). La mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno y el bicarbonato sódico saturado fue añadido. Las fases fueron separadas y el orgánico fue lavado con salmuera y secado y secado sobre sulfato magnésico y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo fue filtrado a través de tapón de silicio, eluyendo con metanol/diclorometano (10% metanol con 1% hidróxido amónico), para dar una mezcla de los pares deseados de regioisómeros (15 mg) como un aceite amarillo pálido.

ES 2 356 356 T3

Ejemplo 6

El ejemplo nº6 es el par de isómeros 3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fueron preparados de acuerdo con las siguientes técnicas:

3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-fenil-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro

A una solución de una mezcla de t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (72 mg, 0.2 mmol) en dimetoxietano (1 ml) fue añadida a una mezcla saturada de carbonato sódico (0.3 ml), cloruro de litio (25 mg, 0.6 mmol) y ácido 5-fenil-3-piridinilborónico (60 mg, 0.3 mmol). El matraz de reacción fue sometido a alta presión y rellenado con nitrógeno tres veces, luego el catalizador de paladio tetrakis (trifenilfosfina) fue añadido (23 mg). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo por 2.5 h. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 ml) y filtrada a través de una compresa de Celite en una solución (20 ml) acuosa de hidróxido de amonio. La mezcla fue extraída con etil acetato (2 x 15 ml) y luego los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 15 ml) y secados sobre sulfato magnésico. La concentración por evaporación rotacional dio un aceite oscuro que fue purificado por cromatografía de columna utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (0-30% etil acetato) como eluyente para lograr el producto como un aceite marrón. Una solución del par resultante de los regioisómeros en dioxano (1 ml) fue tratada con 4 N HCl en dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente para 20 min. La eliminación de solvente por evaporación rotacional dejó un residuo que fue recrystalizado del isopropanol/éter para dar una mezcla deseada de regioisómeros (11 mg) como una espuma amarilla pálida.

Ejemplo 7

El ejemplo nº7 es el par de isómeros 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fueron preparados de acuerdo con las siguientes técnicas:

3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno dihidrocloruro y 3-(5-isopropoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro

A una solución de una mezcla de t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (120 mg, 0.336 mmol) en dimetoxietano (2 ml) fue añadida a una solución saturada de carbonato sódico (0.5 ml), cloruro de litio (42 mg, 1 mmol) y ácido 5-isopropoxi-3-piridinilborónico (130 mg, 0.5 mmol). El matraz de reacción fue sometido a alta presión y rellenado con nitrógeno tres veces, luego el catalizador de paladio tetrakis (trifenilfosfina) fue añadido (20 mg). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 2.5 h. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 ml) y filtrada por una compresa de Celite en solución (20 ml) de hidróxido amónico acuosa 50%. La mezcla fue extraída con etil acetato (2 x 15 ml) y luego los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 15 ml) y secados sobre sulfato. La concentración por evaporación rotacional dio un aceite oscuro que fue purificado por cromatografía de columna, utilizando un gradiente de hexano/etil (0-30% etil acetato) como eluyente, para lograr un producto como un aceite marrón. Una solución de los regioisómeros resultantes en (1 ml) fue tratada con 4 N HCl en dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La eliminación de solvente por evaporación rotacional dejó un residuo que fue recrystalizado del isopropanol/éter para dar una mezcla de par de regioisómeros deseados (35 mg) como una espuma amarilla.

Ejemplo 8

Ejemplo nº8 es 4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fue preparada de acuerdo con las siguientes técnicas:

6-Benzyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

Una solución de N-benzyl-5-hidroxyciclohex-3-enocarboxamida (3.0 g, 13 mmol) en cloroformo (10 ml) fue añadida por goteo a un cloruro de tionil (5.0 ml, 68 mmol). La mezcla se volvió a una espuma de color naranja y luego se destiñó gradualmente hasta una solución casi sin color durante 30 min. La mezcla fue cuidadosamente tratada con agua, y cuando la formación de espuma paró, se transfirió a un embudo de separación. La capa de cloroformo se lavó con agua salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido de amarillo pálido. El producto crudo fue disuelto en THF (20 ml) y añadido a una solución de potasio t-butoxide (1.8 g, 15 mmol) en THF (30 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua y salmuera, y secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación rotatoria a un aceite amarillo con olor amargoso (200 mg). La purificación por cromatografía de columna, utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (20-50% etil acetato) como eluyente, dio el lactamo claro como un aceite amarillo pálido (1.4 g, 51%).

ES 2 356 356 T3

8-Benzyl-3-oxa-8-azatriciclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan-7-ona

A una solución de 6-benzyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (1.0 g, 4.7 mmol) en cloroformo (50 ml) enfriado en baño de hielo fue añadido ácido meta-cloroperbenzoico (1.22 g, 7.0 mmol) en 3 partes durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución resultante clara fue tratada con cuidado con una solución de tiosulfato sódico acuosa diluida para reducir cualquier exceso de ácido meta-chloroperbenzoico y las capas separadas. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera y secada sobre sulfato sódico. El solvente fue eliminado por evaporación rotatoria para dar un epóxido como un aceite viscoso, que se solidificó en poco tiempo. Este fue utilizado en el paso posterior sin purificación adicional.

6-Benzyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ol

A una suspensión de hidruro de aluminio de litio (185 mg, 4.87 mmol) en THF (50 ml) enfriado a 0°C fue añadida por goteo una solución de 8-benzyl-3-oxa-8-azatriciclo[4.2.1.0^{2,4}]nonan-7-ona (1.15 g, 5.02 mmol) en THF (5 ml). La reacción se dio durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con éter (50 ml). La reacción fue apagada cuidadosamente con agua (0.2 ml), 1 M hidruro de sodio (0.3 ml) y agua (0.2 ml), sucesivamente. Después del agitado durante una 1 h, la suspensión fue filtrada, y el filtrado fue concentrado por evaporación rotatoria para dar un amino alcohol como un aceite amarillo viscoso (0.90 g, 83%).

t-butyl 4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato

A una solución de 6-benzyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ol (0.90 g, 4.2 mmol) en metanol (50 ml) fue añadida 10% Pd/C (200 mg) y unas pocas gotas de 12 N HCl. La mezcla fue sometida a hidrogenolisis durante 48 h (45 psi de hidrógeno) en un aparato de Parr. La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado fue concentrado por evaporación rotatoria con un resultado de un aceite pegajoso amarillo que fue suspendido en diclorometano (25 ml) y enfriado en baño de hielo. El trietilamino (1.4 ml, 10 mmol) fue añadida seguido de di-t-butyl dicarbonato (1.09 g, 5.00 mmol), y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de reacción fue lavada con agua, 1 N HCl y salmuera (2 x 15 ml cada uno), secada sobre sulfato magnésico y concentrada por evaporación rotatoria dando un sólido pegajoso. El residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (0-50% etil acetato) como eluyente para dar un alcohol como un sólido blanco (400 mg, 43%).

t-butyl 4-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato

A una solución de t-butyl 4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato (800 mg, 3.52 mmol) en diclorometano seco (75 ml) fue añadido Celite (2 g), acetato sódico (0.82 g, 10 mmol) y clorocromato piridinio (1.1 g, 5.1 mmol). La mezcla fue agitada bajo nitrógeno durante 66 h. La suspensión fue diluida con éter (50 ml) y filtrada a través de un tapón de gel de sílice para dar una solución marrón claro. La eliminación de solvente por evaporación rotatoria y la purificación por cromatografía de columna del residuo, usando un gradiente de metanol/diclorometano (0-10% metanol) como eluyente, dio una cetona como un aceite amarillo pálido (770 mg, 96%).

t-butyl 4-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6-carboxilato

A una solución de diisopropilamina (0.42 ml, 3.0 mmol) en THF seco (20 ml) fue añadido 2.5 M n-butilitio (1.2 ml, 3.0 mmol) mediante goteo a -78°C. Después de 15 min, t-butyl 4-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato en THF (5 ml) fue añadido por goteo. La mezcla de reacción naranja pálido fue agitada a -78°C durante 45 min, y tratada con 2-(N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino-5-cloropiridina (0.82 g, 2.1 mmol) en una parte. La reacción fue calentada lentamente hasta -10°C durante 1.5 h. La reacción fue neutralizada parada mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla fue extraída con etil acetato (3 x 15 ml) y los extractos combinados fueron lavados con 1 N HCl, solución de hidróxido potásico 10%, y salmuera (2 x 10 ml cada uno) en sucesión. Los extractos secos fueron filtrados y concentrados por evaporación rotatoria, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna, utilizando un gradiente hexano/etil acetato (0-50% etil acetato) como eluyente, para dar un triflato como un aceite amarillo (400 mg, 56%).

4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene dihidrocloruro

Una solución de t-butyl 4-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) en dimetoxietano (2 ml) fue añadida a una disolución saturada de carbonato sódico (0.5 ml), cloruro de litio (36 mg, 0.84 mmol) y ácido 3-piridinilborónico 1,3-propanediol cíclico éster (68 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a alto vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces, luego se añadió el catalizador (20 mg) tetrakis(trifenilfosfina). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 0.5 h. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 ml) y filtrada a través de una compresa de Celite en una solución acuosa 50% de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla fue extraída con etil acetato (2x15 ml), los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 15 ml), y secados sobre sulfato magnésico. La concentración por evaporación rotatoria dio un aceite oscuro, que fue purificado por cromatografía de columna utilizando un gradiente de hexano/etil acetato gradiente como eluyente (0-30% etil acetato), para lograr un aceite producto incoloro (60 mg, 75%). Una solución de aceite en dioxano (1 ml) fue tratado con 4N HCl en dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La eliminación del solvente por evaporación rotatoria dejó un residuo que fue recristalizado del isopropanol/éter para dar una sal de dihidrocloruro similar a un polvo amarillo pálido (34 mg, 63%).

ES 2 356 356 T3

Ejemplo 9

Ejemplo nº es 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno dihidrocloruro, que fue preparada de acuerdo con las siguientes técnicas:

2-Clorobicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonitrilo

A una solución de 2-cloroacrylonitrilo (50.0 g, 571 mmol) en tolueno (150 ml) fue lentamente añadido cyclopentadieno (37.7 g, 571 mmol). La reacción fue agitada durante 60 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción fue concentrada por evaporación rotatoria para eliminar la mayoría del tolueno. El componente fue purificado por destilación en vacío (100-150°C, 15 mm Hg) para lograr el nitrito como un sólido blanco (49.7 g, 56.5%).

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-1-ona

A una solución de hidróxido potásico (85 g) en agua (30 ml) fue añadido por goteo una solución de 2-Clorobicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonitrilo en DMSO (450 ml). La reacción se volvió roja cuando el nitrito fue añadido. La mezcla fue agitada durante 48 h. Agua (500 ml) fue añadida y luego se destiló (70-100°C, 15 mm Hg) formando la cetona en ella. Esta corriente de destilación fue desarrollada una segunda vez (con otros 500 ml de agua). Las fracciones estaban combinadas y se extrajeron con dietil éter (3 x 200 ml), y se secaron sobre sulfato sódico, y filtraron y concentraron. Este compuesto fue destilado una vez más (90°C, 15 mm Hg) para obtener la cetona como un aceite incoloro y claro (26.6 g, 76%).

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona etileno quetal

A una solución agitada de bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona (14.6 g, 135 mmol) en benceno (250 ml) fue añadido ácido p-toluenosulfónico (2.59 g, 13.6 mmol) y etileno glicol (15.1 g, 271 mmol). La mezcla estuvo en reflujo durante 60 h bajo nitrógeno utilizando un separador de Dean Stark trap. Después la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y fue agitada con bicarbonato sódico saturado (100 ml) durante 30 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con etil acetato (1 x 100 ml). Las extracciones estuvieron combinadas y secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas para dar un quetal como un aceite incoloro y claro (18.1 g, 88.1%).

6,8-Bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano

Una solución de bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona etileno quetal (7.04 g, 46.3 mmol) en 30% metanol/diclorometano (200 ml) fue sometida a ozonólisis durante 45 min (10 min pasado el punto el cual la reacción se volvió azul) a -78°C. El nitrógeno gas pasó a través de la solución hasta que se volvió la solución otra vez clara. En este punto, el hidruro de boro sódico (5.25 g, 139 mmol) fue añadido en una parte. La reacción se llevó lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba bajo nitrógeno. Después de 18 h de reacción, se concentró por evaporación rotatoria. Luego, el cloruro de amonio saturado (25 ml) fue añadido, y la solución se extrajo con cloroformo (5 x 75 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados dando un diol como un aceite claro incoloro (5.66 g, 65.1%).

6,8-Bis(metilsulfoniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano

6,8-Bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano (8.18 g, 43.5 mmol) fue disuelto en diclorometano (200 ml) y enfriado hasta 0°C. A la solución enfriada se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0.53 g, 4.4 mmol) y se destiló trietolamina (18.2 ml, 131 mmol). Luego, el cloruro de metanosulfonil (7.41 ml, 11.0 g, 95.7 mmol) fue añadido por goteo a través de la pipeta durante 10 min y la reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se removió durante 18 h bajo nitrógeno. La reacción fue neutralizada con bicarbonato sódico saturado (25 ml) y se agitó durante 30 min. Después del agitado, las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron obteniendo un aceite marrón (14.9, 99.4%).

3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ona etileno quetal

6,8-Bis(metanosulfoniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonano (14.90 g, 43.3 mmol) fue suspendido en amonio acuoso (35%, 150 ml) y calentado durante 18 h a 60°C. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada por evaporación rotatoria. El residuo fue tratado con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y extraído con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados hasta obtener un aceite marrón (7.69 g, 100%).

Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato etileno quetal

3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ona etileno quetal (7.69 g, 45.5 mmol) fue disuelto en cloruro de metileno (200 ml) y enfriado a 0°C. A esta solución fue añadida trietilamina (6.34 ml, 91.0 mmol), y luego etil cloroformato (4.02 ml, 50.1 mmol) por goteo. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) fue añadida y la capa orgánica separada. La capa acuosa fue saturada con cloruro de sodio

ES 2 356 356 T3

y extraída con cloruro de metileno (1 x 100 ml). Los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron. El residuo crudo marrón se destiló en el aparato de Kugelrohr (0.2 mm Hg, a temperatura desconocida) para dar un aceite marrón oscuro (6.72 g, 61.3%).

5 *Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato*

Una solución al 2% de ácido sulfúrico acuoso (100 ml) fue añadida a etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato etileno quetal (6.72 g, 27.9 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla fue entonces extraída con etil acetato (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato potásico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria y se destiló en el aparato de Kugelrohr (0.2 mm Hg, 132-162°C) para dar un aceite incoloro claro (3.49 g, 64%).

Etil 6-hidroxi-6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato

15 A una solución de 3-bromopiridina (1.04 g, 6.58 mmol) en dietil éter seco (20 ml) a -78°C fue añadido 2.5 M nbutillitio (2.63 ml, 6.6 mmol). La reacción fue agitada durante 30 min bajo nitrógeno. La solución de piridinillitio fue entonces lentamente transferida mediante una cánula en una solución de etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (1.00 g, 5.07 mmol) en THF (10 ml) a -78°C. La reacción fue agitada durante 4 h a -78°C y luego neutralizada con cloruro amonio saturado acuoso (10 ml). La reacción fue entonces extraída con cloroformo (3 x 25 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El exceso de piridina fue eliminado por evaporación rotatoria azeotrópica repetida con tolueno para obtener el producto deseado (1.20 g, 86%).

25 *6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene*

Al Etil 6-hidroxi-6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (1.10 g, 4.0 mmol) se añadió cloruro de tionil (5 ml) y la mezcla se calentó con reflujo durante 1 h bajo nitrógeno. El cloruro de tionil fue eliminado por evaporación rotatoria azeotrópica con tolueno para dar un aceite marrón oscuro que fue suspendido en una solución de hidróxido potásico al 20% en etanol (10 ml) y en reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada por evaporación rotatoria. Luego, la solución de cloruro de sodio saturada (10 ml) fue añadida. La mezcla fue filtrada. Los sólidos recogidos se lavaron con cloroformo (25 ml) y el filtrado se extrajo con (3 x 25 ml). Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron por evaporación rotatoria, y se destilaron en el aparato de Kugelrohr para alcanzar un aceite marrón ligero (350 mg, 47%).

35 *6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene dihidrocloruro*

6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno (190 mg, 1.0 mmol) fue disuelto en etanol (5 ml), y 12 N HCl (2 ml) fue añadido. La solución fue sometida a ultrasonido durante 3 min, y se concentró por evaporación rotatoria azeotrópica con etanol (3 x 5 ml) para dar un sólido esponjoso. La sal se disolvió en isopropanol caliente (2 ml), y el dietil éter fue añadido hasta que se formó una solución lechosa. El enfriamiento en el congelador produjo un sólido marrón ligero. El sólido fue filtrado, lavado con dietil éter, y secado a alto vacío para lograr 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno dihidrocloruro, (230 mg, 87%, m.p. 192-195°C).

45 *Ejemplo 10*

El ejemplo 10 es 3-metil-6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno dihidrocloruro, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

50 *3-Metil-6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno dihidrocloruro*

El ácido fórmico (98%, 5 ml) y formaldehído (37% acuoso, 1 ml) fueron añadidos al 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno (38 mg, 0.2 mmol) y la solución estuvo en reflujo durante 1 h bajo nitrógeno. La reacción se dio y se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se convirtió en una base libre con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con cloroformo (4 x 5 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria. El residuo fue purificado mediante destilación Kugelrohr. La sal de hidrocloreuro fue formada mediante adición de 12 N HCl a una solución del compuesto en etanol (10 ml), seguida por una evaporación rotatoria azeotrópica con etanol (3x5 ml) para lograr una espuma blanca ligera (44.4 mg, 79%).

60 *Ejemplo 11*

Ejemplo nº 11 es 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro, que se preparó de acuerdo con la siguiente técnica:

65 *Dimetil 5-oxocyclohexano-1,3-dicarboxilato*

A una suspensión de ácido 5-metoxilsoftálico (20.00 g, 102.0 mmol) en metanol seco (75 ml) se añadió anhídrido de amonio (750 ml) (el gas amonio fue licuado a -78°C directamente en el matraz). El sodio metal (6.8 g, 0.30 mol) se cortó en pequeñas piezas y se añadió cuidadosamente en el matraz durante una hora. La solución se volvió de rosa

ES 2 356 356 T3

a un color amarillo marrón durante el transcurso de la adición del sodio. Después de agitar durante 1 h a -78°C , se añadió cloruro de sodio amónico (50 g). La mezcla fue calentada hasta temperatura ambiente durante 1 h. El pH de la reacción bajó hasta 2 debido al HCl concentrado. El cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) se añadió y la mezcla de reacción fue extraída con dietil éter (6 x 50 ml). Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en DMF (30 ml), tratado con K_2CO_3 (24.0 g, 174 mmol) y agitado durante 1 h. El yoduro de metilo (26.69 g, 173.9 mmol) se añadió en una parte y la reacción fue agitada en la noche a temperatura ambiente. La salmuera (30 ml) fue añadida y la reacción se extrajo con etil acetato (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El residuo líquido viscoso fue disuelto en hexanos de los cuales la cetodiester se separó como cristales incoloros claros (6.5 g, 32% rendimiento).

Dimetil 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7,9-dicarboxilato

A una solución de dimetil 5-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato (6.0 g, 28 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió etileno glicol (3.73 g, 56.6 mmol) y ácido p-toluenesulfónico (65 mg). La reacción estuvo en reflujo utilizando un separador Dean-Stark para eliminar el exceso de agua. La reacción estuvo en curso para eliminar el tolueno por evaporación rotatoria, añadiendo salmuera (10 ml) y extrayéndose con etil acetato (3 x 40 ml). Los extractos combinados fueron extraídos sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria para dar el deseado producto como un líquido (6.0 g, 82%).

7,9-Bis(hidroxyetil)-1,4-dioxaspiro[4.5] decano

A una solución de dimetil 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7,9-dicarboxilato (6.0 g, 23 mmol) en THF seco a 0°C fue añadido hidruro de aluminio litio (4.67 g, 68.7 mmol) bajo argón. La reacción estuvo en reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C , y el dietil éter (100 ml) fue añadido seguido de la adición por goteo 5 N NaOH hasta que el hidruro de aluminio litio se convirtió en sólido blanco. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una compresa de Celite que fue lavada con dietil éter. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron, por evaporación rotatoria para dar un alcohol similar a un líquido viscoso incoloro (6.3 g, 93%).

7,9-Bis(metilsulfoniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

A una solución de 7,9-bis(hidroxyetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (6.3 g, 21 mmol) en diclorometano seco (100 ml) con trietilamina (8.90 ml, 63.8 mmol) se añadió cloruro metasulfonil (4.11 ml, 53.2 mmol) mediante goteo a 0°C . La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y se agitó durante 15 min. Después de la separación, la capa acuosa fue extraída con (1 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre carbonato potásico, filtraron y concentraron para dar un líquido marrón oscuro (7.3 g, 97%).

Etil 3-aza-7-oxobicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato etileno quetal

A una suspensión de 7,9-bis(metilsulfoniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (7.3 g, 20 mmol) en 30% NH_4OH (50 ml) fue añadido yoduro de cobre (I) (20 mg). La reacción fue calentada a reflujo durante 18 h. Después de que la mezcla de reacción fue concentrada mediante evaporación rotatoria, una solución de bicarbonato sódico saturada fue añadida (20 ml), seguida de etil clorofomato (3.88 ml, 40.6 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego se extrajo con etil acetato (4 x 40 ml). Estos extractos combinados, se secaron sobre carbonato potásico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria para dar un líquido marrón (4.5 g, 90%).

Etil 7-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Etil 7-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato etileno quetal (4.40 g, 17.2 mmol) se combinó con 2% H_2SO_4 acuoso (50 ml) y se agitó durante 4 h. Entonces la mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (4 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria para dar un aceite ligero amarillo (3.20 g, 88.1%).

Etil 7-(trifluorometilsulfoniloxy)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

Diisopropilamida de litio (LDA) fue formado a -78°C mediante adición de 2.5 M n-butililitio (3.3 ml, 8.2 mmol) a diisopropilamina (1.16 ml, 8.28 mmol) en THF (100 ml), seguido de una agitación durante 30 min bajo nitrógeno. El LDA se transfirió a través de una cánula a una solución agitada de Etil 7-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (1.16 g, 5.49 mmol) en THF (50 ml) a -78°C . La solución se calentó hasta -40°C durante 45 min, en el punto de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-cloropiridina (4.32 g, 11.0 mmol) y se añadió en una porción. La reacción se agitó y calentó hasta 0°C por 2 h, en el punto donde fue neutralizada con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con 1 N HCl (100 ml), soluciones saturadas de bicarbonato sódico y salmuera (1 x 50 ml cada uno), secados sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía de columna utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (20-40% etil acetato) como eluyente, para obtener un aceite amarillo ligero (1.31 g, 69.7%).

ES 2 356 356 T3

Etil 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

A una solución de Etil 7-(trifluorometilsulfoniloxy)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.34 g, 1.0 mmol) en dimetoxietano (8 ml) fue añadido una solución de carbonato sódico saturada (2.5 ml), cloruro de litio (127 mg, 3.0 mmol) y ácido piridinilborónico (123 mg, 1.00 mmol). El matraz se evacuó y rellenó con argón tres veces. Luego el tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (23 mg, 0.02 mmol) fue añadido y procedimiento de retirado/llenado se hizo una vez más. El matraz fue sellado bajo argón y la mezcla de reacción agitada se calentó hasta 95°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter (10 ml) y filtró con una compresa de Celite. El Celite se lavó con 30% hidróxido de amonio (25 ml) y éter (50 ml). Los filtrados combinados se separaron en las fases orgánicas y acuosas, y la capa acuosa fue extraída con éter (1 x 25 ml). Se añadió cloroformo (20 ml) a las capas orgánicas y la mezcla fue secada sobre sulfato sódico y filtrada. Se concentró el filtrado por evaporación rotatoria seguido de la purificación del residuo (207 mg) por cromatografía de columna, utilizando un gradiente de cloroformo/metanol (0 a 2% metanol) como eluyente, dando un aceite ligero amarillo (90 mg, 33%).

7-(3-Piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro

El ácido 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxílico etil éster (90 mg, 0.03 mmol) fue disuelto en 12 N HCl (10 ml) concentrado y estuvo en reflujo toda la noche. La reacción se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se convirtió en una base libre con un bicarbonato sódico saturado (-20 ml). La mezcla fue tratada con cloruro de sodio (-3 g) y extraída con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron en sulfato sódico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía de columna utilizando metanol/cloroformo (10% metanol con 1% hidróxido de amonio) como eluyente, obteniendo 26.2 mg de base libre. El HCl concentrado (5 gotas) fue añadido a la solución de base libre en etanol (10 ml). El exceso de HCl y el agua residual fue eliminado por evaporación rotatoria azeotrópica repetida con etanol. La sal cruda fue disuelta en isopropanol caliente (5 ml) y se diluyó con dietil éter (1 ml). La solución se volvió turbia y fue lentamente enfriada durante 1 h. Los cristales blancos se formaron en los laterales. El sobrenadante se decantó y el sólido fue lavado con una solución 20% éter/isopropanol solución y secada en una bomba de alto vacío. Esto dio 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro como un polvo blanco (14 mg, 16%, m.p. 219-221°C).

Ejemplo 12

El ejemplo nº 12 es 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano dihidrocloruro, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro (17.2 mg, 0.0629 mmol) fue disuelto en metanol (10 ml), y 10% Pd/C (5 mg) fue añadido. La mezcla fue hidrogenada durante 3 h utilizando una balón lleno de hidrógeno. Cuando la reacción se completó, la reacción fue filtrada a través del Celite, lavada con metanol y concentrada mediante evaporación rotatoria dando un sólido marrón ligero. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y tratado con HCL concentrado (5 gotas). El exceso de HCl y agua residual fueron eliminadas por evaporación rotatoria azeotrópica con etanol. 7-(3-Piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano dihidrocloruro fue aislado como un sólido blanco (18.2 mg, 100%). GC-MS muestra una proporción de 85:15 de diastereómeros.

Ejemplo 13

El ejemplo Nº 13 es 3-metil-7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

3-metil-7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro

7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro (90 mg, 0.33 mmol) fue disuelto en formaldehído 37% acuoso (3 ml), y se añadió ácido fórmico 98% (10 ml). Esta mezcla estuvo en reflujo durante 1 h. La reacción fue enfriada, concentrada por evaporación rotatoria y tratada con una solución de bicarbonato sódico (15 ml). Entonces fue extraída con cloroformo (3 x 15 ml), y los extractos secados en sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria. HCl concentrado (5 gotas) fue añadido a una solución de base libre en etanol (10 ml). El exceso de HCl y agua residual se eliminaron por evaporación repetida azeotrópica con etanol. 3-metil-7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno dihidrocloruro fue aislado como un sólido blanco, higroscópico (116 mg, >100% debido al contenido en humedad).

Ejemplo 14

El ejemplo nº 14 es 6-metil-4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

6-metil-4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro

A una suspensión de 4-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno dihidrocloruro (90 mg, 0.35 mmol) en 15 mL de dichloromethane fue añadida una solución de formaldehído (37% acuoso, 0.15 mL, ~1.8 mmol). Mediante una agitación fuerte, el sólido de triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.4 mmol) fue añadido en dos partes. La reacción

ES 2 356 356 T3

se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución de hidruro de sodio (10% acuoso, aproximadamente 1 mL), y se extrajo enteramente con diclorometano (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con agua y salmuera (10 mL cada uno), y secaron en sulfato sódico. La filtración y eliminación de solvente en vacío dio un residuo que fue disuelto en un volumen pequeño de metanol y tratado con aproximadamente 1 mL de 4M HCl en dioxano. La solución resultante fue concentrada en vacío y el residuo fue mezclado en una mínima cantidad de isopropanol caliente. Después de enfriarlo brevemente, se añadió éter hasta su punto de turbidez y la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Un precipitado sólido pegajoso se formó por cristalización resistida. Los solventes se eliminaron en vacío, dejando el producto como una masa higroscópica pegajosa (30 mg, 32%).

Ejemplo 15

El ejemplo nº 15 es 4-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

4-(5-Metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno

A una solución de t-butil 4-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (200 mg, 0.560 mmol) en dimetoxietano (4 mL) fue añadida una solución saturada de carbonato sódico (1 mL), cloruro de litio, (72 mg, 1.7 mmol) y ácido 5-metoxi-3-piridinilborónico (128 mg, 0.837 mmol). La mezcla de reacción fue evacuada bajo a alto vacío y llenado con nitrógeno tres veces, luego el catalizador (40 mg) tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (0) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 45 min. La mezcla oscura fue diluida con etil acetato (20 mL) y filtrado a través de una compresa de Celite en hidróxido de amonio 14% acuoso (10 mL). La mezcla se extrajo con etil acetato (2 x 15 mL), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), y secaron con sulfato magnésico anhídrido. La concentración fue por evaporación rotatoria dando un aceite oscuro que fue purificado mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de hexano/etil acetato (0-100% etil acetato) como eluyente, para lograr un producto similar a un aceite incoloro (120 mg, 68%). Una solución de aceite en diclorometano (5 mL) fue tratado con ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La eliminación de solvente por evaporación rotatoria dejó un residuo que fue tratado con unas pocas gotas de hidróxido de amonio. El agua fue eliminada mediante evaporación azeotrópica con etanol (3 x 5 mL). El residuo fue tomado en diclorometano y filtrado a través de un tapón de algodón para dar, después de la concentración, un aceite amarillo (30 mg, 100%).

Ejemplo 16

El ejemplo nº 16 es 6-metil-4-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno, que se preparó de acuerdo con las siguientes técnicas:

6-metil-4-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno

Una mezcla de 4-(5-metoxi-3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (15 mg, 0.07 mmol), formaldehído acuoso (37%, 0.25 mL) y ácido fórmico 90% (1 mL) fue calentado a reflujo durante 1-1/2 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y los volátiles restantes fueron eliminados por evaporación azeotrópica con metanol (3 veces). El residuo se hizo fundamentalmente con hidróxido de sodio acuoso y extraído en diclorometano. Los extractos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados. El producto crudo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice, fluyendo con 90:10:1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado. La concentración de las fracciones seleccionadas dio un producto similar al aceite (9.0 mg, 56%).

Ejemplo 17

El ejemplo nº 17 es 4-(3-metil-5-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno, que fue preparado de acuerdo a las siguientes técnicas:

tert-butil 4-etinil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6-carboxilato

A una solución de t-butil 4-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (1.8 g, 5.0 mmol) en 10 mL de tolueno fue añadido 20 mL de trietilamina, seguida de trimetilsililacetileno (0.49 g, 5.0 mmol). La mezcla fue desgasificada, bajo una atmósfera de nitrógeno y el yoduro de cobre (50 mg) y bicloruro de paladio bis(trifenilfosfina) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo durante 16 h, luego enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice, utilizando 0-50% etil acetato en hexano como eluyente, para dar un *tert*-butil 4-trimetilsililetinil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (900 mg, 58.9%). Esto se disolvió en 25 mL de metanol y tratado con un sólido de carbonato potásico (-1 g) agitando vigorosamente. Después de 4 h, la mezcla fue concentrada en vacío seco, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice, eluyendo 2:1 hexano/etil acetato, para dar un aceite amarillo (300 mg, 25.8% en dos pasos).

tert-butil 4-(3-metil-6-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6-carboxilato

A una solución de acetaldoxima (65 mg, 1.1 mmol) en 15 mL de cloroformo fueron añadidas dos gotas de piridina, seguida de N-clorosuccinimida (146 mg, 1.1 mmol). Después de agitar la mezcla turbia durante 1 h a temperatura

ES 2 356 356 T3

ambiente, tert-butil 4-etinil-6-azabicyclo [3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (233 mg, 1.00 mmol) fue añadido en 2 mL de cloroformo, seguido de una adición por goteo de trietilamina (0.175 mL, 1.25 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró hasta secarla bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice con un gradiente de 2:1 hexano/etil acetato a 2:1 etil acetato/hexano para dar el primer material recuperado del comienzo, entonces tert-butil 4-(3-metil-5-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (100 mg, 40%).

4-(3-metil-5-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene

A una solución de tert-butil 4-(3-metil-5-isoxazolil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (80 mg, 0.28 mmol) en 10 mL de diclorometano fue tratado con ácido trifluoroacético (2 mL) en baño de hielo enfriador. Después de agitar durante 2 h y calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta secarla bajo presión reducida. El residuo se hizo básico con una solución de 10% hidróxido potásico y se extrajo con cloroformo (2 x 10 mL). Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto deseado como un aceite viscoso (30 mg, 58%).

Ejemplo 18

Ejemplo nº 18 es 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

Ciclohex-3-enilmetilamina

A una suspensión agitada de hidruro aluminio de litio (3.70 g, 100 mmol) en 200 mL de THF se enfrió en baño de hielo, y se añadió una solución por goteo de ciclohexeno-3-carbonitrilo (10.7 g, 100 mmol) en 50 mL de THF. Después de que la adición se completase, la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla se enfrió en baño de hielo, se diluyó con 200 mL de éter y se neutralizó con una adición secuencial cuidadosamente de 3.7 mL de agua, 5.5 mL de 10% NaOH, y 4 mL de agua. Después de agitar 1 h, la mezcla fue filtrada y concentrada para dar la amina producto, un líquido sin color (10 g, 90%).

Etil ciclohex-3-en-1-ilmetilcarbamato

Ciclohex-3-enilmetilamina (10 g, 90 mmol) fue disuelta en 200 mL de diclorometano y enfriado en baño de hielo. La trietilamina (16.8 mL, 120 mmol) fue añadida, seguida de una adición por goteo de etil cloroformato (10.9 g, 0.100 mol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, luego lavada con agua, diluida con HCl, diluida con hidróxido sódico acuoso y salmuera (50 mL cada uno). La capa orgánica fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un carbamato crudo (14 g, 85%).

Etil N-(hidroximetil)ciclohex-3-en-1-ylmetilcarbamato

Una muestra de etil ciclohex-3-en-1-ilmetilcarbamato (5.1 g, 28 mmol) en 500 mL de THF fue tratado con paraformaldehído (16.7 g, 560 mmol), carbonato potásico (7.8 g, 56 mmol) y carbonado de cesio (1.8 g, 5.6 mmol). La mezcla fue agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo durante 4 h. La mezcla fue enfriada, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice, utilizando 3:1 hexano/etil acetato como eluyente para dar un aceite incoloro (3.6 g, 61%).

Etil 3-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxilato

A una solución agitada de etil N-(hidroximetil) ciclohex-3-en-1-ylmetilcarbamato (213 mg, 1.00 mmol) en 15 mL de diclorometano, enfriada en baño de hielo, fue añadido mediante goteo iterato de trifluoruro de boro (0.19 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue al principio turbia y luego se clarificó lentamente. Después llegó a ser homogénea, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La reacción fue neutralizada por una adición secuencial de 5 mL de agua en 5 mL de una solución de KOH 10%. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 mL) y secaron sobre sulfato sódico anhidro y concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en columna de gel de sílice con 2:1 hexano/etil acetato para dar el producto como un aceite incoloro (145 mg, 74%).

Etil 6-hidroxi-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Una solución de etil 3-azabicyclo [3.3.1]non-6-ene-3-carboxilato (2.50 g, 12.8 mmol) en 75 mL de THF fue enfriado en baño de hielo y borano-THF (1M en THF, 19 mL, 19 mmol) fue añadido mediante goteo. La reacción fue agitada a 10°C durante 3.5 h, luego enfriada en baño de hielo. Una solución de hidróxido de sodio (2.4 g, 60 mmol) en 10 mL de agua fue añadida por goteo, seguida inmediatamente por 50 mL de THF y 10 mL de agua. El peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 8.5 g, 75 mmol) fue entonces añadido, y la mezcla agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter (2 x 50 mL), y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera (25 mL cada uno). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido por una filtración y concentración bajo presión reducida, dando el producto como un aceite viscoso incoloro (2.2 g, 80%).

Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Una solución de cloruro de oxalil (1.31 mL, 15 mmol) en 50 mL de diclorometano fue enfriado en baño de hielo seco-acetona, y DMSO (1.4 mL, 20 mmol) fue añadido mediante goteo durante 5 min. Pasados 10 minutos, etil 6-hidroxi-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (2.2 g, 10 mmol) en 10 mL de diclorometano fue añadido durante 5 min. La mezcla se agitó durante 20 min, y luego la trietilamina (6.3 mL, 45 mmol) se añadió lentamente. La mezcla fue agitada durante 1.5 h, y gradualmente se calentó hasta -10°C. La reacción fue neutralizada por adición de agua (25 mL). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (25 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. Esto fue cromatografiado en una columna de gel de sílice, con 2% metanol en diclorometano para dar la deseada cetona (1.0 g, 45%). La cromatografía también proporcionó una muestra de la cetona isomérica, etil 7-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato, y algún material de comienzo tipo alcohol no reactivo.

Etil 6-trifluorometanosulfonilo-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

Una solución de LDA fue generada por adición de n-butilitio (2.4 mL, 2.5 M, 6.0 mmol) a una solución de diisopropilamina (0.84 mL, 6.0 mmol) en 30 mL de THF a 0°C. Una solución de etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (633 mg, 3.00 mmol) en 5 mL de THF fue añadida mediante goteo a -78°C, al LDA. Después de agitar 45 min y volverse pálido a -30°C, la solución fue reenfriada a -78°C y tratada con 2-(N, N- bis (trifluorometanosulfonil) amino-5-cloropiridina (1.77 g, 4.50 mmol). La mezcla de reacción oscura fue agitada por 3 h, calentada lentamente a temperatura ambiente, y neutralizada mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con éter (2 x 50 mL), y los extractos de éter fueron lavados con una solución diluida de carbonato sódico, agua y salmuera (50 mL cada una). La solución de éter fue entonces secada con sulfato magnésico anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo resultante fue cromatografiado en gel de sílice con un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano, para dar el deseado enol triflato (0.32 g, 31%).

Etil 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

Una mezcla de etil 6-trifluorometanosulfonilo-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (270 mg, 0.790 mmol) en 6 mL de dimetoxietano, 1.5 mL de solución saturada de carbonato sódico, ácido 3-piridinaborónico (146 mg, 1.20 mmol) y cloruro de litio (99 mg, 2.37 mmol) fue desgasificado y sometido a una atmósfera de argón (5 min de purga). El tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (60 mg) fue añadido, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Luego se enfrió y filtró a través de una clavija de gel de sílice, fluyendo etil acetato. La concentración de filtrado y la cromatografía de columna del residuo con un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano, dio un aceite amarillo (130 mg, 60%).

6-(3-Piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene

Una mezcla de etil 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (100 mg, 0.370 mmol) y 1.5 mL de HCl concentrado fue calentada bajo reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió bajo baño de hielo y se hizo añadiendo hidróxido de sodio acuoso. La suspensión se extrajo con cloroformo (3 x 5 mL), y los extractos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados bajo presión reducida. El residuo fue filtrado a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo 90:10:1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado, para dar el producto como un aceite (11 mg, 15%).

Ejemplo 19

El ejemplo 19 es 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato, que fue preparado de acuerdo a las siguientes técnicas:

7-(6-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene hemigalactarato

A una solución de etil 7-(trifluorometilsulfonilo)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.12 g, 0.35 mmol) en dimetoxietano (3 mL) se añadió una solución de carbonato sódico saturada (1 mL), cloruro de litio (0.04 g, 0.9 mmol) y ácido 5-isopropoxi-3-piridinilborónico (0.12 g, 0.66 mmol). El matraz fue alternativamente vaciado y llenado con argón tres veces. El Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.01 g, 0.01 mmol) fue añadido, y el vaciado y el llenado con argón se llevó a cabo una vez más. El matraz fue sellado bajo argón, y la mezcla de reacción agitada se calentó a 95°C durante 2 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (10 mL), y extraída con cloroformo (3 x 5 mL). Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado se hizo por evaporación rotatoria, seguido de una purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando un gradiente de 0-2% metanol en cloroformo como eluyente para dar 0.16 g de un aceite ligero amarillo. Esto se disolvió en etanol (20 mL) y se añadió a una solución agitada acuosa (10 mL) KOH 50%. La mezcla estuvo en reflujo durante 6 días. El etanol fue evaporado y la salmuera (20 mL) fue añadida al residuo. Tres extractos de cloroformo (15 mL cada uno) fueron tomados, secados (Na₂SO₄) y concentrados. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice, utilizando un gradiente de 0-1% de hidróxido de amonio concentrado en 85:15 cloroformo/metanol, para lograr una base libre (36.1 mg, 0.14 mmol). Esto fue disuelto en 5 mL de isopropanol, y se añadió ácido galactárico (20 mg, 0.095 mmol). La suspensión turbia fue calentada y agitada mientras que el agua se añadió por goteo a la suspensión. Cuando la solución se volvió clara, fue filtrada en caliente y luego lentamente

ES 2 356 356 T3

enfriada hasta temperatura ambiente y se almacenó toda la noche. Cuando la cristalización no ocurrió, la solución se concentró a 2.5 ml y permaneció a 0°C durante 3 horas. El precipitado blanco se recogió por filtración succión y se lavó con isopropanol frío. Después de secado a alta presión (a temperatura ambiente, 6 h) quedaron 4.8 mg (9.4%) de 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato (m.p. 172°C).

Ejemplo 20

Ejemplo 20 es 7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato, que se preparó de acuerdo a las siguientes técnicas:

Etil 7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

A una solución de etil 7-(trifluorometilsulfoniloxy)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.12 g, 0.35 mmol) en dimetoxietano (3 mL) se añadió una solución de carbonato sódico saturada (1 mL), cloruro de litio (0.04 g, 0.9 mmol) y ácido 5-fenil-3-piridinilborónico (0.12 g, 0.7 mmol). El matraz fue alternativamente vaciado y llenado con argón tres veces. Luego el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.01 g, 0.01 mmol) fue añadido, y el vaciado y llenado con argón se hizo una vez más. El matraz se selló bajo argón y la mezcla de reacción agitada se calentó a 95°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 5 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La concentración del filtrado se hizo por evaporación rotatoria seguido de la purificación del residuo por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de cloroformo/metanol (0-2% metanol) como eluyente, dando Etil 7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato como un aceite ligero amarillo (0.12 g, 90%).

7-(5-fenil-3-piridinil)-3-aza-bicyclo[3.3.1]non-6-ene hemigalactarato

Una solución de etil 7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.10 g, 0.29 mmol) en etanol (20 mL) fue añadida a una solución agitada acuosa 50% de KOH (10 mL). La mezcla estuvo en reflujo durante 3 días. El etanol se evaporó, y la salmuera fue añadida (20 mL) al residuo. Los tres extractos de cloroformo (15 mL cada uno) fueron tomados, secados (Na_2SO_4) y concentrados. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de 0-2% hidróxido de amonio concentrado en 85:15 cloroformo/metanol, para lograr la base (30.1 mg, 0.109 mmol). Esto fue disuelto en 5 mL de isopropanol, en el que el ácido galactárico (13 mg, 0.062 mmol) fue añadido. La suspensión turbia se calentó y agitó mientras que el agua fue añadida por goteo a la suspensión. Cuando la solución se volvió clara, se filtró en caliente y lentamente se enfrió hasta temperatura ambiente y permaneció así durante la noche. El precipitado se filtró y lavó con isopropanol frío. Después de secado a alto vacío (temperatura ambiente, 6 h), el sólido blanco pesó 23.3 mg (56.1%, m.p. 186°C).

Ejemplo 21

El ejemplo 21 es 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato, que fue preparado de acuerdo a las siguientes técnicas:

Etil 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato

A una solución de Etil 7-(trifluorometilsulfoniloxy)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.13 g, 0.38 mmol) en dimetoxietano (3 mL) fue añadido una solución de carbonato sódico saturado (1 mL), cloruro de litio (0.04 g, 0.9 mmol) y ácido 5-fenoxi-3-piridinilborónico (0.17 g, 0.79 mmol). El matraz fue vaciado y llenado alternativamente con argón tres veces. Luego el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.01 g, 0.01 mmol) fue añadido, y el vaciado y llenado con argón se desarrolló una vez más. El matraz fue sellado bajo argón, y la mezcla de reacción agitada fue calentada a 95°C durante 2 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (10 mL), extraída con cloroformo (3 x 5 mL). Los extractos fueron secados sobre sulfato sódico y filtrados. La concentración del filtrado se realizó mediante evaporación rotatoria, seguida de la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de 0-2% metanol en cloroformo como eluyente, dando Etil 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato como un aceite ligero amarillo (0.12 g, 87%).

7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-aza-bicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato

Una solución de Etil 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.12 g, 0.33 mmol) en etanol (20 mL) fue añadida a una solución agitada acuosa 50% KOH (10 mL). La mezcla estuvo en reflujo durante 3 días. El etanol fue evaporado y la salmuera (20 mL) fue añadida al residuo. Tres extractos de cloroformo (15 mL cada uno) fueron tomados, secados (Na_2SO_4) y concentrados. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de 0-2% hidróxido de amonio concentrado en 85:15 cloroformo/metanol, para lograr una base libre (54.1 mg, 0.185 mmol). Esto se disolvió en 5 mL de isopropanol, al que se le añadió ácido galactárico (20 mg, 0.095 mmol). La suspensión turbia fue calentada y agitada mientras el agua se añadía mediante goteo a la suspensión. Cuando la solución se volvió clara, se filtró en caliente y lentamente se enfrió a temperatura ambiente, donde se mantuvo así toda la noche. El precipitado fue filtrado y lavado con isopropanol frío. Después de un secado a alto vacío (temperatura ambiente, 6 h), el sólido blanco pesó 40.7 mg (55.5%, m.p. 176°C).

Ejemplo 22

El ejemplo 22 es 7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

7-(5-Metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno hemigalactarato

A una solución de etil 7-(trifluorometilsulfoniloxy)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno-3-carboxilato (0.32 g, 0.93 mmol) en dimetoxietano (8 mL) fue añadida una solución de carbonato sódico saturado (2.5 mL), cloruro de litio (0.12 g, 2.8 mmol) y ácido 5-metoxi-3-piridinilborónico (0.29 g, 1.9 mmol). El matraz fue alternativamente vaciado y relleno con argón tres veces. Tetrakis (trifenilfosfina) paladio(O) (0.02 g, 0.02 mmol) fue añadido, y el vaciado y llenado con argón se desarrolló una vez más. El matraz se selló bajo argón, y la mezcla agitada de reacción se calentó hasta 95°C durante 2 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (10 mL) y extraída con cloroformo (3x5 mL). Los extractos de cloroformo fueron secados sobre sulfato sódico y filtrados. La concentración del filtrado se hizo por evaporación rotatoria, seguida de una purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice, usando un gradiente de 0-2% metanol en cloroformo, dando 0.41 g de un aceite amarillo ligero. Este fue disuelto en etanol (40 mL) y se añadió a una solución agitada de KOH 50% acuosa (20 mL). La mezcla estuvo en reflujo durante 16 horas. El etanol se evaporó y la salmuera (20 mL) fue añadida al residuo. Tres extractos de cloroformo (20 mL cada uno) fueron tomados, secados (Na₂SO₄) y concentrados. El residuo fue disuelto en tolueno (20 mL), concentrado otra vez y cromatografiado en una columna de gel de sílice usando un gradiente de 95:5:1 a 90:10:2 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio concentrado como eluyente para lograr la base libre (100 mg, 33%). Una parte de esta base libre (40 mg, 0.17 mmol) fue disuelta en isopropanol (3 mL) y tratado con ácido galactárico (20 mg, 0.095 mmol). La mezcla fue entonces girada y calentada cuando se añadía el agua lentamente. Cuando se clarificó la mezcla, se filtró en caliente y el filtrado se enfrió. Después de asentarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue filtrada para lograr un sólido blanco que fue lavado con isopropanol frío y secado a alto vacío (temperatura ambiente, 6 h) para lograr 11.5 mg (7.9%, m.p. 162-164°C).

Ejemplo 23

El ejemplo 23 es 6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno trifluoroacetato, que fue preparado de acuerdo a las siguientes técnicas:

Etil 6-hidroxi-6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato

A una solución de 3-bromo-5-fenoxipiridina (0.51 g, 2.0 mmol) en dietil éter seco (15 mL) a -78°C fue añadido 2.5 M n-butililitio (0.80 mL, 2.0 mmol). La reacción fue agitada durante 30 min bajo nitrógeno a -78°C y luego se transfirió lentamente mediante una cánula a una solución Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.20 g, 1.0 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. La reacción fue agitada 4 h a -78°C y luego calentada a temperatura ambiente toda la noche, al tiempo que fue neutralizada con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL). La mezcla fue extraída con cloroformo (2 x 10 mL), y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria. El exceso de piridina fue eliminado por evaporación rotatoria repetida azeotrópica con tolueno, y el residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice (con 5% metanol en cloroformo) para lograr el producto deseado (0.31 g, 84%).

6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno trifluoroacetato

Al Etil 6-hidroxi-6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.31 g, 0.84 mmol) a 0°C se añadió trietilamina (0.47 mL, 3.4 mmol) y cloruro de tionil (0.18 mL, 2.5 mmol). La mezcla fue calentada a reflujo durante 18 h bajo nitrógeno. Los volátiles fueron eliminados por evaporación rotatoria azeotrópica con tolueno (2 x 10 mL) para dar un aceite marrón oscuro, que fue suspendido en una solución de 50% de hidróxido potásico (5 g) en etanol (10 mL) y refluida durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada por evaporación rotatoria. Luego, la salmuera (10 mL) fue añadida, y la mezcla fue filtrada. Los sólidos recogidos fueron lavados con cloroformo (25 mL), y el filtrado fue extraído con (3 x 25 mL). Los extractos de cloroformo fueron secados sobre sulfato sódico, filtrados y concentrados por evaporación rotatoria. El HPLC de preparación para la purificación del residuo, utilizando 0.1% ácido trifluoroacético en un gradiente de acetonitrilo/agua, dando el producto deseado como una sal de trifluoroacetato gave (77 mg, 29%).

Ejemplo 24

El ejemplo 24 es 6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno trifluoroacetato, que está preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

Etil 6-hidroxi-6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato

A una solución de 3-bromo-5-fenilpiridina (0.23 g, 1.0 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente fue añadido 2.0 M cloruro de isopropilmagnesio en THF (0.5 mL). La reacción fue agitada durante una hora bajo nitrógeno. Luego

ES 2 356 356 T3

una solución de Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.21 g, 1.0 mmol) en THF (2 mL) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche, concentrada y neutralizada con agua (1 mL). La mezcla fue extraída con cloroformo (2 x 10 mL), y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato magnésico, filtrados, y concentrados por evaporación rotatoria. El componente fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (1:1 etil acetato/hexano) para lograr 50 mg de producto (13%).

6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene trifluoroacetato

A Etil 6-hidroxi-6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.13 g, 0.37 mmol) a 0°C fue añadido trietilamina (0.30 mL, 1.2 mmol) y cloruro de tionil (0.06 mL, 0.8 mmol). La mezcla fue calentada a reflujo durante 18 h bajo nitrógeno. Los volátiles fueron evaporados por evaporación rotatoria azeotrópica con tolueno (2 x 20 mL) para dar un aceite marrón oscuro que fue suspendido en una solución al 50% de hidróxido potásico en etano (10 mL) y refluida durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada por evaporación rotatoria. La salmuera (10 mL) fue añadida, y la mezcla fue filtrada, los sólidos recogidos se levaron con cloroformo (25 mL), y el filtrado fue extraído con (3 x 25 mL). Los combinados de cloroformo extraídos se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El HPLC de preparación para la purificación del residuo, se utilizó 0.1% ácido trifluoroacético en un gradiente de acetonitrilo/agua, dando el producto deseado como una sal de trifluoroacetato (59 mg, 43%).

Ejemplo 25

El ejemplo 25 es 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno trifluoroacetate, que fue preparado de acuerdo con las siguientes técnicas:

Etil 6-hidroxi-6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato

A una solución de 3-bromo-5-isopropoxypiridina (0.66 g, 3.1 mmol) en dietil éter seco (15 mL) a -78°C fue añadido 2.5 M n-butilitio (1.2 mL, 3.0 mmol). La reacción fue agitada durante 30 min bajo nitrógeno a -78°C y luego lentamente transferida por una cánula a una solución de Etil 6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.30 g, 1.5 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. La reacción fue agitada 4 h a -78°C y se calentó a temperatura ambiente toda la noche, tiempo en que fue neutralizada con cloruro amónico saturado acuoso (20 mL). La reacción fue extraída con cloroformo (2 x 10 mL), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El exceso de piridina fue eliminado por evaporación rotatoria azeotrópica repetida con tolueno, y el residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice (con 5% metanol en cloroformo) para lograr el producto deseado (0.34 g, 61%).

6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno trifluoroacetato

Al Etil 6-hidroxi-6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0.34 g, 1.0 mmol) a 0°C fue añadido trietilamina (0.57 mL, 4.1 mmol) y cloruro de tionil (0.23 mL, 3.1 mmol). La mezcla fue calentada a reflujo durante 18 h bajo nitrógeno. Los volátiles fueron eliminados por evaporación rotatoria azeotrópica con tolueno (2 x 10 mL) para dar un aceite marrón oscuro, que fue suspendido en una solución al 50% de hidróxido potásico en etanol (10 mL) y refluida durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada por evaporación rotatoria. Luego, la salmuera (10 mL) fue añadida, y la mezcla fue filtrada. Los sólidos recogidos fueron lavados con cloroformo (25 mL), y el filtrado fue extraído con cloroformo (3 x 25 mL). Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron por evaporación rotatoria. El HPLC de preparación para la purificación del residuo, utilizando 0.1% ácido trifluoroacético en un gradiente de acetonitrilo/agua, dando el producto deseado como una sal de trifluoroacetato (60 mg, 47%) (mp 133-134°C).

Ejemplo 26

El ejemplo 26 es la síntesis de ácidos 3-piridinilborónico-5-sustituídos que no están disponibles comercialmente (es decir, 5-metoxi, 5-isopropoxi, 5-fenoxi y 5-fenil). Estos fueron producidos a partir de las correspondientes bromopiridinas (la síntesis de las cuales ha sido informado en US Patent 5,861,423 and PCT WO 99/65876) por el procedimiento de Li *et al.*, reflejado en J. Org. Chem. 67(15): 5394-5397 (2002). Un ejemplo, la síntesis de ácido 3-piridinilborónico-5-metoxi está incluida aquí.

Ácido 5-Metoxi-3-piridinilborónico

El borato de Triisopropil (29.3 mL, 128 mmol) fue añadido durante 2 min a una solución de 5-metoxi-3-bromopiridina (20.00 g, 106.4 mmol) en tolueno (140 mL) y tetrahidrofurano (35 mL) a -40°C. A esta solución fue añadido 2.5 M n-BuLi (51.1 mL, 128 mmol) mediante goteo durante 35 min mientras se mantenía la temperatura a -40°C. Después de la adición completa, la reacción fue agitada durante 30 min a -40°C y luego calentada a -15°C sobre una hora. En la reacción fue añadido 1 N HCl (175 mL), y se agitó la mezcla vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la orgánica se lavó una vez con agua (15 mL). Las fases acuosas se combinaron y neutralizaron (a pH

ES 2 356 356 T3

7) con 5 N NaOH, en el cual el ácido borónico precipitó. La mezcla bifásica se extrajo con THF (3 x 150 mL). Las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron hasta lograr 15.36 g de ácido 5-metoxi 3-piridinilborónico como un sólido ligero marrón (94%).

Ejemplo 27

El ejemplo 27 es un par de regiosómeros, 3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno trifluoroacetato y 3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno trifluoroacetato, que fue preparado de acuerdo a las siguientes técnicas:

3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno trifluoroacetato y 3-(5-pirimidinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno trifluoroacetato

A una solución de una mezcla de t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-6-carboxilato y t-butil 3-trifluorometanosulfonilo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-carboxilato (0.10 g, 0.30 mmol) en dimetoxietano (2 mL) fue añadido una solución saturada de carbonato sódico (0.80 mL), cloruro de litio (26 mg, 0.62 mmol) ácido pirimidina-5-borónico (74 mg, 0.59 mmol). El matraz fue alternativamente vaciado y llenado con argón tres veces. Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (13 mg, 0.013 mmol) fue añadido, y el vaciado y llenado con argón se desarrolló una vez más. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada a reflujo durante 4 h. La mezcla oscura fue dividida entre 5 M NaOH (1 mL) y cloroformo (2 mL). La capa orgánica fue recogida y combinada con un segundo extracto de (3 mL) de la capa acuosa. Esta combinación de extractos de cloroformo se secó sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron. El residuo fue combinado con 10 mL de KOH acuoso metanólico (realizado por disolución de 35 g de KOH en una mezcla de 25 mL de agua y 100 mL de metanol) y en reflujo toda la noche. La reacción fue enfriada y los volátiles evaporados. El HPLC de preparación para la purificación del residuo, utilizando un gradiente de 0.1% ácido trifluoroacético/agua, dio el producto deseado como] una sal de trifluoroacetato (41 mg, 45%).

Ejemplo 28

Cálculo de Efectos Analgésicos de los Compuestos del Ejemplo 1

Los compuestos del Ejemplo 1 (administrados como sal de dihidrocloruro de una mezcla de 3:1 de 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno and 3-(3-piridinil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno) fueron evaluados en este ejemplo utilizando un test en ratones de "placa caliente". Brevemente, los compuestos del Ejemplo 1 (0.03, 0.1 y 0.3 mg base libre/kg) fueron administrados subcutáneamente cinco minutos antes del test de placa caliente. La morfina (10 mg/kg) fue administrada 15 min antes del test. Cada ratón fue situado en una placa caliente metálica mantenida a $52 \pm 0.2^\circ\text{C}$. La reacción de latencia nociceptiva, caracterizada por el reflejo de picor en las patas delanteras o saltando del plato caliente, fue grabada. El punto de corte fue a los 30 segundos. A 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg, los componentes del Ejemplo 1 incrementaron el umbral nociceptivo en +72, +68 y +152%, respectivamente. El aumento de la reacción de latencia nociceptiva fue significativa para todas las dosis. Los resultados están tabulados en la Tabla 1 de debajo.

TABLA 1

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	n	Reacción de latencia (seg)	% variación
Salino	-	10	11.2 ± 0.7	-
Morfina	10	10	$29.4 \pm 0.5^*$	163
Compuestos de Ejemplo 1	0.03	10	$19.3 \pm 2.8^*$	72
	0.1	10	$18.8 \pm 2.2^*$	68
	0.3	10	$28.2 \pm 1.8^*$	152
Resultados expresados como media $\pm$ EEM Medio (salino) Test de Dunnett: * indica una diferencia significativa en comparación con el grupo de "patas dañadas" medio-tratado para $P < 0.05$				

El efecto analgésico a lo largo tiempo del de los compuestos del Ejemplo (0.1, 0.3 y 1.0 mg base libre/kg) fue también evaluado utilizando un test de placa caliente seguido de la administración oral. Cada dosis de los compuestos

se administró por grupos separados a animales cada 5, 15, 30 o 60 minutos antes del cálculo del placa caliente. La morfina (60 mg/kg) y medio fueron administrados oralmente a grupos de animales por separado cada 5, 15, 30, o 60 minutos antes del test. Cada ratón fue situado en la placa metálica caliente a $52 \pm 0.2^\circ\text{C}$. La reacción de latencia nociceptiva, caracterizada por el reflejo de picor en las patas delanteras o saltando fuera de la placa, fue grabada. El punto de corte fue a los 30 segundos.

La morfina (60 mg/kg) a 15, 30 y 60 minutos después de la dosis, significativamente aumentó la reacción de latencia nociceptiva en comparación con el medio-control en +69%, +47% y +37% respectivamente. Los compuestos del Ejemplo 1 (1.0 mg/kg), a 5 y 15 minutos después de la dosis significativamente aumentó la reacción de latencia nociceptiva en +82% y 97% respectivamente comparado con los controles medio. Dosis menores fallaron para modificar el umbral nociceptivo cuando se comparó con el grupo tratado con vehículo (datos no mostrados).

Un modelo de rata de mononeuropatía periférica (Bennett Model) fue también usado para evaluar las propiedades antihiperálgicas de los compuestos.

Brevemente, la mononeuropatía periférica fue inducida por la pérdida de ligadura del nervio ciático en las ratas anestesiadas (pentobarbital; 45 mg/kg mediante vía intraperitoneal). Catorce días después, el umbral nociceptivo fue evaluado mediante una estimulación nociceptiva mecánica (test de presión de pata). Un incremento en la presión fue aplicado en las patas traseras de el animal hasta que la reacción nociceptiva (vocalización o retirada de pata) fue alcanzada. El umbral de dolor (gramos de presión de contacto) fue medido en las patas traseras, del sitio del daño de ligadura ciática isolateral (lado dañado) y contralateral (lado no dañado), a 10 minutos después del tratamiento oral para los compuestos (1 mg/kg) y 60 minutos después para la morfina (60 mg/kg) y el vehículo.

Los resultados fueron expresados como a) umbral nociceptivo (media $\pm$ EEM) en gramos de presión de contacto para la pata dañada y para la pata no dañada en el grupo medio-tratado, y b) el porcentaje de la variación del umbral nociceptivo calculado para el valor medio del grupo medio-tratado.

En el grupo medio-tratado, una disminución significativa en el umbral nociceptivo fue evidente en las patas dañadas cuando se comparó con la pata control, demostrando una clara hiperalgesia en las ratas. En el grupo tratado con morfina (60 mg/kg), el umbral nociceptivo fue significativamente mayor en comparación al grupo tratado por vehículo (mediante +144%, 60 minutos después de la dosis). Diez minutos después de la administración oral, 1 mg/kg de los compuestos del Ejemplo 1 aumentó el umbral nociceptivo en las patas dañadas en menor grado, pero significativo, en medida (+20% en comparación al grupo tratado por vehículo). Ningún efecto secundario fue observado después de la dosis de los componentes. Los resultados están tabulados debajo en la tabla 2.

TABLA 2

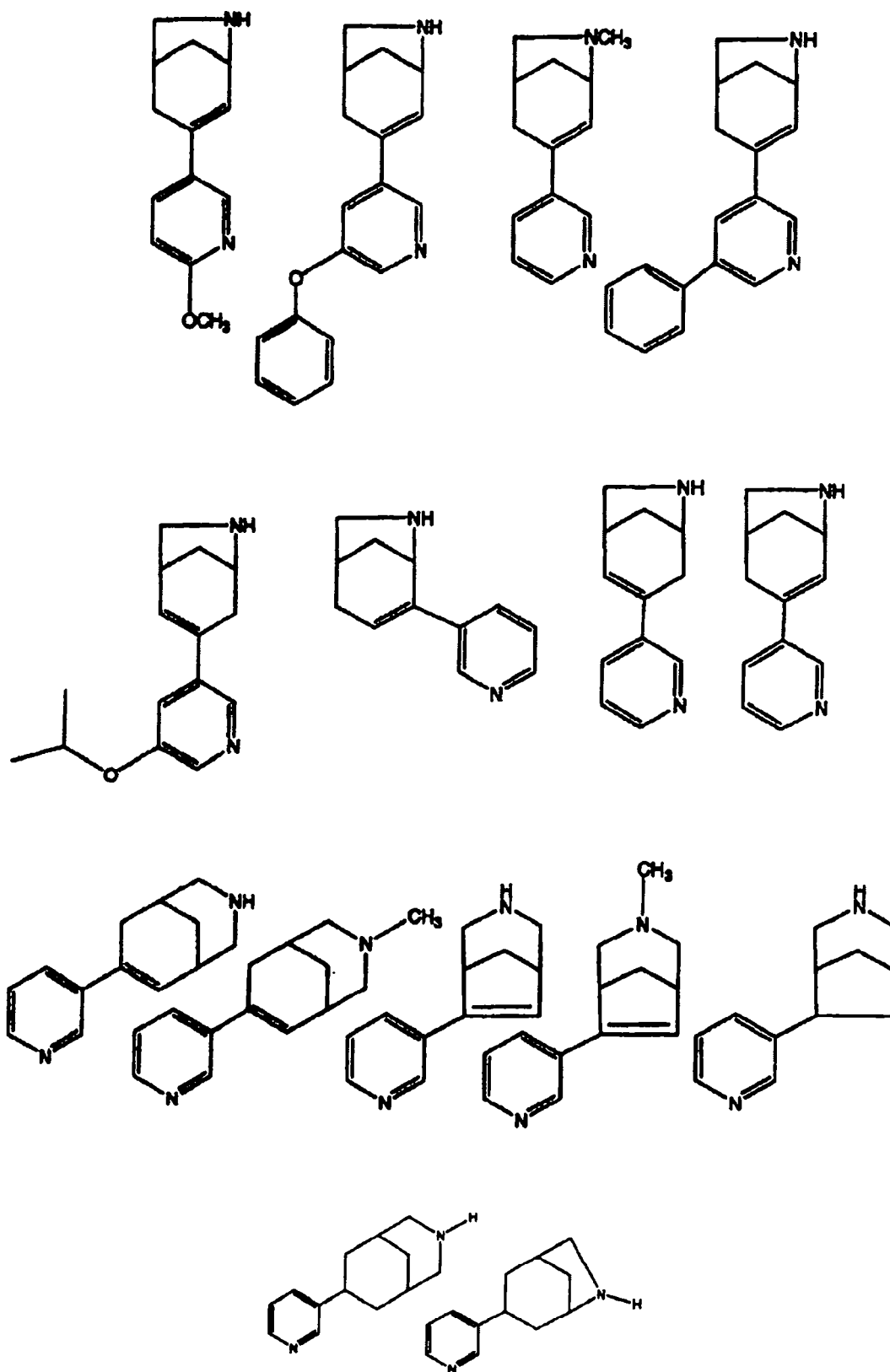
	Pata Control		Pata Dañada	
Test de Artículo	Medio	Medio	Compuestos de Ejemplo 1	Morfina
Dosis (mg/kg)	-	-	1	60
Umbral Nociceptivo (g)	310.0 ± 12.0	110.0 ± 9.5	$132.0 \pm 9.0^*$	$268.0 \pm 18.9^*$
% Variación	-	-	20	144
Resultados expresados como media $\pm$ EEM Medio (agua destilada) Test de Dunnett: * indica una diferencia significativa en comparación con el grupo de "patas dañadas" medio tratado para $P < 0.05$				

En detalles posteriores y futuras vías que recuerdan estos test de protocolo, por favor, vea Bernett and Xie, Pain, 33:87-107 (1988); D'amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72:74-79 (1941); and Grossman *et al.*, J. Comp. Neurol., 206:9-16(1982), todos incorporados aquí por referencia.

Ejemplo 29

Resumen de Actividad Biológica

Los siguientes compuestos fueron evaluados utilizando las técnicas aquí abajo descritas.



ES 2 356 356 T3

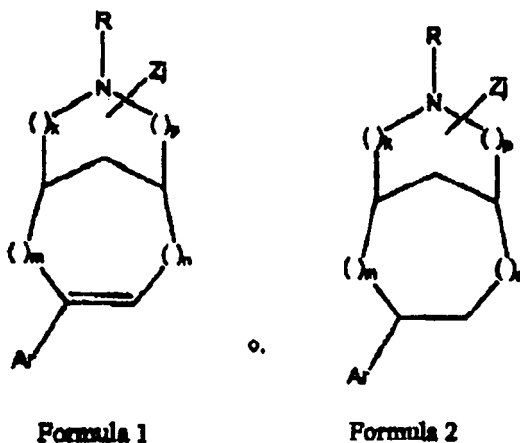
Los datos biológicos indican que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de unir selectivamente con alta afinidad a los receptores $\alpha 7$ (valores de K_i desde 300 pM hasta 10 μ M) y $\alpha 4\beta 2$ (valores K_i desde 100 pM hasta 24 nM), cuando indicaron las constantes de unión relativamente bajas, y en algunos casos se unen a concentraciones por debajo de estas concentraciones requeridas para la activación de los receptores musculares o gangliónicos. Así, los datos indicaron que los compuestos tienen la capacidad de ser usados para los trastornos CNS que envuelven a los sistemas nicotínicos colinérgicos.

Además, los datos indican que ciertos de estos compuestos no causan ningún efecto secundario apreciable en los sitios musculares o gangliónicos a concentraciones efectivas para producir los efectos de CNS o liberación neurotransmisora (por debajo de 30 nM para la liberación de dopamina), lo que indica una falta de efectos secundarios indeseables en los sujetos que reciben la administración de estos compuestos en rangos de dosis donde son obtenidos los efectos CNS y la liberación neurotransmisora.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no debe ser interpretado como una limitación de la misma. La invención está definida por las siguientes reivindicaciones, con equivalentes de las reivindicaciones a incluirse aquí.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general:



donde k, m, n, y p son individuos 0, 1, 2 o 3, siempre que, cuando $k + p = 1$, m o n o ambos deben ser mayores que 0, donde la suma de $k + p - 2$ y la suma de $m + n = 1$, o la suma de $k + p = 2$ y la suma de $m + n = 0$, o la suma de $k + p = 1$ y la suma de $m + n = 1$;

Ar es un anillo heteroaril monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido en cualquier posición con un sustituyente Z como se define abajo, con la condición que en los compuestos de la fórmula 2, cuando el anillo azabicclico es un 6-azabicclico[3.2.1]octano, Ar no es piridina y donde cuando los componentes son azabicclico [3.2.1]octanos, el anillo Ar es seleccionado de piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirrolil, pirazolil, thiazoyl, isothiazolil, triazolil, oxazolil o isoxazolil;

donde Z_j se refiere a j como el número de sustituyentes Z, donde los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier átomo de carbón en el anillo azabicclico,

J es 0, 1, o 2,

cada Z es, individualmente, una especie sustituyente seleccionada del grupo consistente en alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, heterociclilo, heterocíclico sustituido, cicloalquil, doalquil sustituido, aril (incluyendo heteroaril), aril sustituido (incluyendo heteroaril), alquilaril, alquilaril sustituido, arilalquil, aralquil sustituido, halógeno (e.g., F, Cl, Br, o I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NRC(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R''), C(=O)R', -O(CR,R'')rNR''C(=O)R', -O(CR,R'')rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR,C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', donde R' y R'' son hidrógenos individuales, alquiles menores (p.e., alquil de cadena lineal o ramificada incluyendo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₅, tal como metil, etil, o isopropilo), doalquil, heterocidil, aril, o arilalquil, (tal como benzil), y r es un entero de 1 a 6,

R' y R'' pueden combinar para formar una funcionalidad cíclica,

el término "sustituido" como se aplica a alquil, aril, (incluyendo heteroaril), cicloalquil y similares se refiere a los sustituyentes descritos anteriormente, empezando con los halógenos y terminando en -NR'SO₂R'';

R es hidrógeno, alquil menor, arilalquil (incluyendo heteroarilalquil), acil, alcóxicarbonil o arilóxicarbonil, en la forma de un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde Ar es un anillo heteroaromático de 5 miembros o 6 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde Ar es piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirrolil, pirazolil, thiazolil, isothiazolil, triazolil, oxazolil, o isoxazolil.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Ar es un 3-piridinil o 5-pirimidinil.

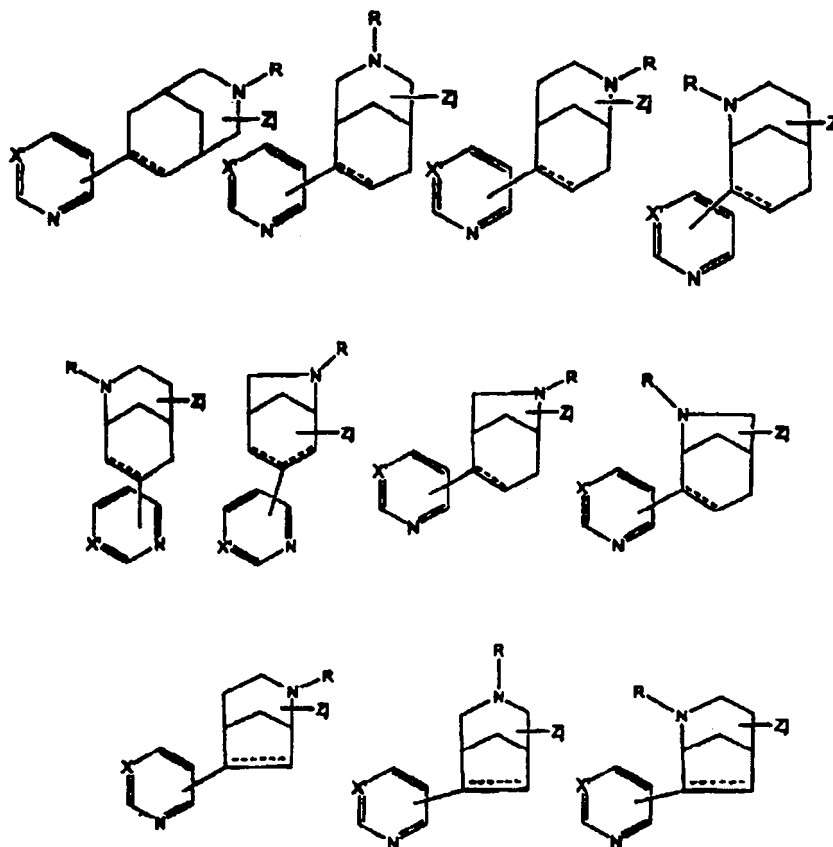
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde j es 0 o 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que contiene un azabicclico[3.3.1] nonanil o fracción de nonenil, o un azabicclico[3.2.1]octanol o fracción de octenil.

7. El compuesto de la reivindicación 1, teniendo una estructura como en la Fórmula 2, donde el carbono en el que está unido el anillo azabíclico a la fracción de Ar tiene estereoquímica R.

8. El compuesto de la reivindicación 1, teniendo una estructura como en la Fórmula 2, donde el carbono en el que está unido el anillo azabíclico a la fracción de Ar tiene estereoquímica S.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que está seleccionada del grupo consistente de:



donde:

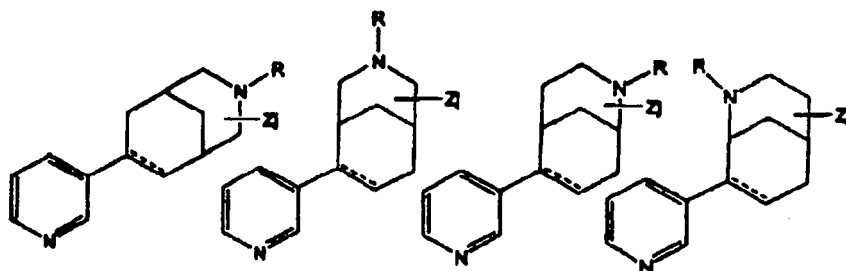
Zj y R están definidos en la reivindicación 1,

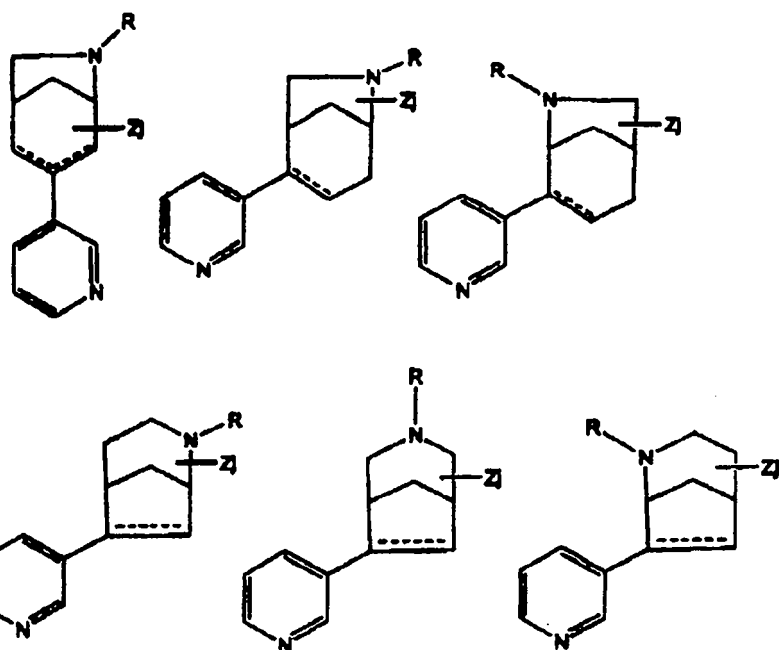
X' es N, o carbono unido a H o un sustituyente Z,

el anillo intermitente indica la presencia o ausencia de un doble enlace, y

los compuestos pueden existir como estereoisómeros simples o mezclas de estereoisómeros.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que es seleccionado del grupo consistente de:





11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno.
- 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 6-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano.
- 7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 7-(6-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 6-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 7-(5-metoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 6-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 7-(5-isopropoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,
- 6-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,
- 7-(5-fenoxi-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,

ES 2 356 356 T3

6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,

7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,

6-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,

7-(5-fenil-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano,

6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno,

7-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-eno,

6-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano, y

7-(6-cloro-3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano, y sales farmacéuticas aceptables de las mismas.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es 7-(3-piridinil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del sistema nervioso central.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para el uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

15. El uso de la reivindicación 13 o un compuesto de la reivindicación 14, donde el trastorno del sistema nervioso central es seleccionado del grupo consistente en la demencia presenil (aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil, (demencia del tipo de Alzheimer), demencia microinfarto, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, Parkinsonismo incluyendo enfermedad de Parkinson, demencia corporal Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos compulsivos y síndrome de Tourette.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor, prevenir el daño del tejido, proporcionar neuroprotección y/o controlar la angiogénesis.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para tratar el dolor, prevenir el daño en el tejido, proporcionar neuroprotección, y lo controlar la angiogénesis.

18. El uso de la reivindicación 16 o un compuesto de la reivindicación 17, donde el dolor es seleccionado de un grupo consistente en dolor agudo, dolor persistente, dolor neuropático, dolor neurológico, dolor crónico, y dolor inflamatorio.

19. El uso de la reivindicación 16 o un compuesto de la reivindicación 17, donde el dolor resulta de un trastorno autoinmune, infección bacteriana o viral, un trastorno metabólico, un tumor (benigno o canceroso), una enfermedad o condición del sistema circulatorio, mal funcionamiento orgánico o trauma.

20. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para disminuir la inflamación, para inhibir la angiogénesis asociadas con el crecimiento de tumor para inhibir la neovascularización, para tratar isquemia para potenciar la vascularización del tejido isquémico, para inhibir la liberación de la citoquina mediada por I7 para normalizar los niveles de citoquina, o el tratamiento de drogadicción, adicción a la nicotina y/o obesidad.

21. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso para disminuir la inflamación, para inhibir la angiogénesis asociada con el crecimiento del tumor para inhibir la neovascularización, para tratar la isquemia para potenciar la vascularización del tejido isquémico, para inhibir la liberación de la citoquina mediada por I7 par normalizar los niveles de citoquina, o tratar la adicción a la droga, adicción a la nicotina y/o obesidad.

22. El uso de la reivindicación 20 o un compuesto de la reivindicación 21, donde la inflamación es mediada por la liberación de citoquina.

23. El uso de la reivindicación 20 o un compuesto de la reivindicación 21, donde la inflamación resulta de una infección bacteriana.

24. El uso del compuesto de la reivindicación 23, donde la infección bacteriana ha causado sepsis.

25. El uso de la reivindicación 20 o un compuesto de la reivindicación 21 para disminuir la inflamación, para la coadministración con un antibiótico y/o antitoxina.

ES 2 356 356 T3

26. El uso de la reivindicación 20 o un compuesto de la reivindicación 21 para inhibir la angiogénesis asociada con el crecimiento del tumor, para la coadministración con un agente antineoplástico y/o un inhibidor-VEGF.

5 27. El uso de la reivindicación 20 o un compuesto de la reivindicación 21 para inhibir la angiogénesis asociada con el crecimiento del tumor, para la administración localmente a un tumor creciente o a una cama capilar rodeando a un tumor creciente.

28. Una composición farmacéutica que contiene:

10 a) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

b) un agente antineoplástico y lo un inhibidor VEGF, y

15 c) un portador farmacéuticamente aceptable.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en medicina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65