

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 014**

51 Int. Cl.:  
**C12N 15/10** (2006.01)  
**C12N 5/07** (2010.01)  
**A61K 31/7088** (2006.01)  
**C12N 15/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06840107 .4**  
96 Fecha de presentación: **04.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1963506**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES GAMMA-CARBOXILADAS.**

30 Prioridad:  
**02.12.2005 US 742076 P**  
**14.03.2006 US 782056 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.12.2011**

73 Titular/es:  
**WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES**  
**391 TECHNOLOGY WAY, SUITE 199**  
**WINSTON-SALEM NC 27101, US**

72 Inventor/es:  
**WALLIN, Reidar**

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

ES 2 371 014 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).

## DESCRIPCION

**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos capaces de afectar a los receptores nicotínicos colinérgicos, por ejemplo, como moduladores de determinados subtipos de receptores nicotínicos. La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y desordenes, en particular aquellos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo.

**Antecedentes de la Invención**

La nicotina exhibe una variedad de efectos farmacológicos (Pullan et al., N. Engl. J. Med. 330:811-815 (1994)), algunos de ellos se deben a la liberación de neurotransmisores (ver, por ejemplo, Sjak-shie et al., Brain Res. 624:295 (1993), donde los efectos neuroprotectores de la nicotina se proponen). Por ejemplo, acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina y glutamato son liberados por las neuronas en la administración de la nicotina (Rowell et al., J. Neurochem. 43:1593 (1984); Rapier et al., J. Neurochem. 50:1123 (1988); Sandor et al., Brain Res. 567:313 (1991) y Vizi, Br. J. Pharmacol. 47:765 (1973), (Hall et al., Biochem. Pharmacol. 21:1829 (1972), (Hery et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296:91 (1977)), y Toth et al., Neurochem Res. 17:265 (1992)). Los informes de confirmación y otros estudios recientes muestran que la administración de la nicotina modula el glutamato, óxido nítrico, GABA, taquicininas, citocinas y péptidos en el sistema nervioso central (SNC) (revisado en Brioni et al., Adv. Pharmacol. 37:153 (1997)). La nicotina según se dice también potencia el comportamiento farmacológico de ciertas composiciones farmacéuticas utilizadas para tratar ciertos trastornos. Ver, por ejemplo, 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). Varios otros efectos farmacológicos beneficiosos de la nicotina se han propuesto. Ver, 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 (1994).

En adición a la nicotina en si, una variedad de compuestos de nicotina son supuestamente útiles para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos. Ver, por ejemplo, Williams et al., Drug News Perspec. 7(4):205 (1994); Arneric et al., SNC 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., Neuroscience (1997) J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390 (1999); Chiari et al., Anesthesiology 91:1447 (1999); Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999); Holladay et al., J. Med. ChemChem. 40(28): 4169 (1997); Bannon et al., Science 279: 77 (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y U.S. Patent Nos.

5,583,140 a Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 a Smith et al. y 5,852,041 a Cosford et al.

La nicotina y varios compuestos de la nicotina según se dice son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos del SNC. Ver, por ejemplo, U.S. Patent Nos. 5,187,166 a Kikuchi et al., 5,672,601 a Cignarella, PCT WO 99/21834 y PCT WO 97/40049, UK Patent Application GB 2295387 y European Patent Application 297,858. Los trastornos del SNC son un tipo de trastorno neurológico. Pueden ser inducidos por medicamento; atribuidos a la predisposición genética, infección o trauma; o de etiología desconocida. Trastornos del SNC incluyen trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivos afectivos. Hay varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a la disfunción del SNC (i.e., trastornos que resultan de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores de neurotransmisores, y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a la deficiencia de la colina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

Trastornos relativamente comunes del SNC incluyen la demencia pre-senil (inicio temprano del Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia micro-infarto, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos y el síndrome de Tourette.

Una limitación de algunos compuestos nicotínicos es que estos son asociados con varios efectos secundarios indeseables, por ejemplo, por estimulación de los músculos y receptores ganglionares. Sería deseable tener compuestos, composiciones y métodos para la prevención y/o tratamiento de varias condiciones o trastornos (ej., trastornos del SNC), incluyendo el alivio de los síntomas de estos trastornos, donde los compuestos exhiben farmacología nicotínica con un efecto beneficioso (ej., sobre el funcionamiento del SNC), pero sin significantes efectos secundarios asociados. Esto podría además ser altamente deseable para proporcionar compuestos, composiciones y métodos que efectúen la función del SNC sin afectar de manera significativa aquellos subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos secundarios no deseables (ej., una actividad destacable en los sitios del maculo esquelético y cardiovascular). La presente invención proporciona tales compuestos, composiciones y métodos.

### Resumen de la Invención

La invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1, una composición según la reivindicación 2 y un uso según las reivindicaciones 12, 16, 17, 18, 20, 22 y 24.

Son descritos compuestos, composiciones farmacéuticas incluyendo los compuestos, y métodos de preparación y uso de los mismos. Los compuestos son compuestos diazapirocíclico n-arilo, o profarmacos o metabolitos de estos compuestos. El grupo arilo puede ser un anillo héterocíclico de cinco o seis miembros (heteroarilo). Ejemplos de los compuestos diazapirocíclico n-arilo incluyen 7-(3 - piridil)-1,7-diazaspiro [4,4] nonano y 1-(3-piridil)-1,7 diazaspiro [4,4] nonato.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser usados para el tratamiento y/o prevención de una amplia variedad de condiciones o trastornos, particularmente aquellos trastornos caracterizados por la disfunción de la neurotransmisión colinérgica nicotínica, incluyendo trastornos que afectan la neuromodulación de la liberación de neurotransmisores, tales como la liberación de dopamina. Los trastornos del SNC, que se caracterizan por una alteración en la liberación de neurotransmisores normales, son otro ejemplo de los trastornos que pueden ser tratados y/o prevenidos. Los compuestos y composiciones pueden también ser usados para aliviar el dolor. Los métodos implican la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o profármaco o metabolito de la misma para aliviar el trastorno en particular.

Las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad efectiva de los compuestos descritos en este documento. Cuando se emplean en cantidades eficaces, los compuestos pueden interactuar con los sitios relevantes del receptor nicotínico de un sujeto y actuar como un agente terapéutico para prevenir y/o tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, particularmente aquellos trastornos caracterizados por un alteración en la liberación de neurotransmisores normales. Las composiciones farmacéuticas proporcionan beneficios farmacéuticos a las personas que sufren de tales trastornos y que muestran las manifestaciones clínicas de estos trastornos. Cuando se emplean en cantidades eficaces, los compuestos tienen el potencial de: (i) exhibir la farmacología nicotínica y afectar los sitios relevantes de receptores nicotínicos (ej., unirse a los receptores nicotínicos de la acetilcolina y modular su función, y/o (ii) modular la secreción de neurotransmisores y así previene y suprime los síntomas asociados con aquellas enfermedades. En adición, los compuestos pueden: (i) alterar el número de receptores colinérgicos nicotínicos del cerebro del paciente, (ii) exhibir efectos neuroprotectores y (iii) cuando es empleado en cantidades eficaces, no dan lugar a efectos secundarios adversos apreciables (ej., efectos secundarios como la incrementación significativa en la presión arterial y frecuencia cardiaca, efectos negativos significativos sobre el tracto gastrointestinal, y los efectos significativos sobre el músculo esquelético). Las composiciones farmacéuticas se cree que son seguras y eficaces con respecto a la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos.

Los aspectos anteriores y otros de la presente invención son explicados en detalle en la descripción detallada y ejemplos que figuran a continuación.

**Descripción Detallada de la Invención**

Son descritos compuestos, composiciones farmacéuticas incluyendo los compuestos, y métodos de preparación y uso de las mismas.

5 Las siguientes definiciones serán útiles en la comprensión de las medidas y límites de la invención como se describe en este documento.

Como se usa aquí, "alquilo" se refiere a radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferible C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, como el metilo, etilo, o isopropilo; "alquilo sustituido" se refiere a otros radicales alquilo que lleven uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi, arilo, mercapto, arilo, heterociclo, halo, amino, carboxilo, carbamilo, ciano, y similares; "alqueno" se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferible C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono; "alqueno sustituido" se refiere a otros radicales alqueno que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba; "cicloalquilo" se refiere a un saturado o insaturado, no aromático, anillo cíclico con radicales que contienen de tres a ocho átomos de carbono, preferible de tres a seis átomos de carbono; "cicloalquilo sustituido" se refiere a otros radicales cicloalquilo que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba; "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen de seis a diez átomos de carbono; "arilo sustituido" se refiere a otros radicales arilo que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba; "alquilarilo" se refiere a radicales arilo con alquilo sustituido; "alquilarilo sustituido" se refiere a otros radicales alquilarilo que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba; "arilalquilo" se refiere a radicales alquilo con arilo sustituido; "arilalquilo sustituido" se refiere a otros radicales arilalquilo que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba; "heterociclilo" se refiere a radicales cíclicos saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos (ej., O, N, S) como parte de la estructura de anillo y que tienen de dos a siete átomos de carbono en el anillo; "heterociclilo sustituido" se refiere a otros radicales heterociclilo que lleven uno o más grupos sustituyentes como se define arriba.

**I. Compuestos**

Los compuestos de la invención son compuestos diazapirocíclicos N-arilo, profármacos o metabolitos de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Los compuestos se pueden unir a, y modular los receptores nicotínicos de la acetilcolina en el cerebro del paciente en la corteza, hipocampo, talamo, ganglios basales, y medula espinal. Cuando se ligan en, los compuestos expresan farmacología nicotínica y, en particular, modulan la liberación de varios neurotransmisores incluyendo dopamina, otras catecolaminas como la noradrenalina, como la serotonina, la acetilcolina, GABA, glutamato, los neuropéptidos, óxido nítrico, citoquinas y otros neurotransmisores y neuromoduladores.

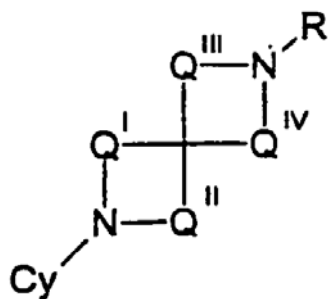
Constantes de unión del receptor proporcionan una medida de la capacidad del compuesto de unirse a la mitad de los sitios de los receptores importantes de ciertas células cerebrales del paciente. Ver, por ejemplo, Cheng et al., Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973). Las constantes

de unión del receptor de los compuestos descritos en este documento generalmente excede unos 0.1 nM, a menudo excede unos 1nM, y frecuentemente excede unos 10 nM, y son a menudo menor que unos 100  $\mu\text{M}$ , a menudo menos que unos 10  $\mu\text{M}$  y frecuentemente menos que unos 5  $\mu\text{M}$ . Compuestos preferidos generalmente tienen constantes de receptor de unión menor que unos 2.5 $\mu\text{M}$ , a veces son menores que unos .1 $\mu\text{M}$ , y pueden ser menores que unos 100 nM.

Los compuestos descritos en este documento pueden demostrar una función nicotínica mediante la activación efectiva de la secreción de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas preparadas (i.e. sinaptosomas). Como tal, estos compuestos pueden activar neuronas relevantes para liberar o segregar acetilcolina, dopamina y otros neurotransmisores. Generalmente, compuestos típicos activan la secreción de la dopamina en cantidades de al menos un tercio, normalmente al menos unas 10 veces menos, frecuentemente al menos unas 100 veces menos, y a veces al menos unos 1,000 veces menos que los requeridos para la activación de los receptores nicotínicos de tipo muscular. Ciertos compuestos provocan la secreción de la dopamina en una cantidad que es comparable a la provocada por una cantidad igual molar de nicotina-(S)-(-).

Preferiblemente, los compuestos pueden cruzar la barrera hematoencefálica, y así entrar al sistema nervioso central del paciente. Valores Log P proporcionan una medida de la capacidad de un compuesto para pasar a través de una barrera de difusión, como una membrana biológica, incluyendo la barrera hematoencefálica. Ver, por ejemplo, Hansch et al., J. Med. Chem. 11:1 (1968). Valores típicos Log P para los compuestos descritos en este documento son generalmente mayores que unos -0.5, a menudo son mayores que unos 0, y frecuentemente son mayores que unos 0.5, y son normalmente menores que unos 3, a menudo son menores que unos 2, y frecuentemente son menores que unos 1.

Los compuestos de la invención tienen la estructura representada por formula 1 a continuación.



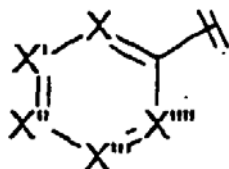
**Formula 1**

En la formula,  $Q^I$  es  $(CZ_2)_u$ ,  $Q^{II}$  es  $(CZ_2)_v$ ,  $Q^{III}$  es  $(CZ_2)_w$ , y  $Q^{IV}$  es  $(CZ_2)_x$  donde u, v, w y x son individualmente 0, 1, 2, 3 o 4, preferible 0, 1, o 3 y son seleccionados de tal modo que el anillo diazapiroccíclico del compuesto de la formula 1 contiene 7, 8 o 9 miembros. R es hidrogeno,

alquilo inferior, acilo, alcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo, preferible hidrogeno o alquilo inferior. Cuando el valor de u es 0, el valor de v debe ser mayor que 0, y, cuando el valor de w es 0, el valor de x debe ser mayor que 0. En adición, los valores de u, v, w y x son seleccionados de tal modo que el anillo diazapirocíclico contiene 7, 8 o 9 elementos.

5 Cada Z individual representa ya sea hidrogeno o alquilo inferior o arilo.

Cy representa un adecuado anillo héteroaromático de cinco o seis miembros. En una realización, Cy es un anillo de seis miembros de la formula:



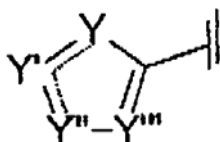
10 Cada una de X, X', X'', X''' y X'''' es individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a oxígeno (ej., un N-óxido o N-O funcionalidad) o carbono unido a una especie sustituyente. No más de tres de X, X', X'', X''' y X'''' son nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno, y es preferible que solo uno o dos de X, X', X'', X''' y X'''' sean nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno. En adición, es altamente preferible que no mas de uno de X, X', X'', X''' y X'''' sea nitrógeno unido a oxígeno; y es

15 preferible que si uno de esas especies es nitrógeno unido a oxígeno, esa especie es X'''. La mayoría de preferencia, X''' es nitrógeno. En ciertas circunstancias preferidas, tanto X' y X''' son nitrógeno. Normalmente, X, X'' y X'''' son carbono unido a una especie sustituyente, y es normal que las especies sustituyentes a X, X'' y X'''' sean hidrógeno. Para algunos otros compuestos preferidos donde X''' es carbono unido a una especie sustituyente como el hidrogeno, X y X''

20 son nitrógeno. En algunos otros compuestos preferidos donde X' es carbono unido a una especie sustituyente como el hidrogeno, X y X''' son nitrógeno.

En otro realización, Cy es un anillo héteroaromático de cinco miembros, como pirrol, furano, tiofeno, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, pirazol, 1,2,4 - oxadiazol, 1,3,4 - oxadiazol y 1,2,4 - triazol. Otro ejemplo de tales anillos son descritos en U.S. Patent No. 6,022,868 to Olesen et al.

25 Una manera de representar Cy es la siguiente:



donde Y y Y'' son individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a una especie sustituyente, oxígeno, sulfuro o carbono unido a una especie sustituyente, y Y' y Y''' son nitrógeno o carbono

30 unido a una especie sustituyente. Las líneas punteadas indican que las uniones (entre Y y Y' y entre Y' y Y'') pueden ser ya sea uniones simples o dobles.

Sin embargo, cuando la unión entre Y y Y' es una unión simple, la unión entre Y' y Y'' debe ser una unión doble y viceversa. En casos en los cuales Y o Y'' es oxígeno o sulfuro, solo uno de Y y Y'' es tanto oxígeno o sulfuro. Al menos uno de Y, Y', Y'' y Y''' debe ser oxígeno, sulfuro, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente. Es preferido que no más de tres de Y, Y', Y'' y Y''' sean oxígeno, sulfuro, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente. Es además preferido que al menos uno, pero no más de tres, de Y, Y', Y'' y Y''' sean nitrógeno.

Especies sustituyentes asociadas con cualquiera de X, X', X'', X''', X''', Y, Y', Y'' y Y''' (cuando cualquier carbono unido a una especie sustituyente o nitrógeno unido a una especie sustituyente) suelen tener un valor sigma m aproximadamente entre -0.3 y unos 0.75, frecuentemente entre unos -0.25 y unos 0.6; y cada valor sigma m individualmente puede ser 0 o no igual a cero; determinado en conformidad con Hansch et al., Chem. Rev. 91:165 (1991).

Ejemplos de adecuadas especies sustituyentes asociadas con cualquiera de X, X', X'', X''', X''', Y, Y', Y'' y Y''' (cuando cualquiera es carbono unido a una especie sustituyente o nitrógeno unido a una especie sustituyente), incluyen hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, halo (ej., F, Cl, Br, o I), -OR', -NR'R'', -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>R', -SR', -N<sub>3</sub>, C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')<sub>r</sub>C(=O)R', -O(CR'R'')<sub>r</sub>NR'C(=O)R', O(CR'R'')<sub>r</sub>NR'SO<sub>2</sub>R', OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', y -NR'SO<sub>2</sub>R'', donde R' y R'' son individualmente hidrógeno, alquilo inferior (ej., cadena lineal o alquilo ramificado incluyendo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferible C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, como el metilo, etilo, o isopropilo), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, o arilalquilo (como el bencilo), y r es un entero de 1 a 6. R' y R'' puede combinarse para formar una función cíclica. El término "sustituido" como se aplica a alquilo, arilo, cicloalquilo y similares se refiere a los sustituyentes descritos arriba, empezando con halo y finalizando con -NR'SO<sub>2</sub>R''.

Ejemplos de adecuados grupos Cy incluyen 3-piridil (insustituido o sustituido en la posición(es) 5 y/o 6 con cualquiera de los sustituyentes mencionados), 5-pirimidinil (insustituido o sustituido en la posición 2 con cualquiera de los sustituyentes mencionados), 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).

Los grupos representativos de arilo incluyen fenil, naftil, furanil, tienil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, quinolinil, e indolil. Otros sistemas representativos de anillo aromático se establecen en Gibson et al., J. Med. Chem. 39: 4065 (1996). Cualquiera de estos grupos aromáticos que contienen especies pueden ser sustituidos con al menos un grupo sustituyente, tales como los descritos arriba que están asociados con x' y similares. Sustituyente representativo incluyen alquilo, arilo, halo, hidroxil, alcoxi, ariloxi o sustituyentes amino.

Sustituyentes adyacentes de X, X', X'', X''', X''', Y, Y', Y'' y Y''' (cuando los sustituyentes están presente) pueden combinarse para formar uno o más saturados o insaturados, sustituido o insustituido anillos carbocíclico o heterocíclico que contienen, pero no limitado a, éter, acetal,



ketal, aminas, cetonas, lactona, lactámicos, carbamato, o funcionalidades de la urea.

Los compuestos pueden ocurrir en formas estereoisoméricas, incluyendo tanto los enantiómeros individuales y las mezclas racémica de dichos compuestos, así como las mezclas de diversos grados de exceso enantiomérico.

- 5 Los compuestos pueden estar en forma de base libre o en forma de sal (ej., como las sales farmacéuticamente aceptables). Ejemplos de adecuadas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos como el sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos como el acetato, galactarate, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p- toluensulfonato, y
- 10 ascorbato; sales con un aminoácido ácido como el aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como el sodio y el potasio; sales de metales alcalinos como el magnesio y el calcio; sal de amonio; sales orgánicas básicas como la trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, y N,N'-dibenziletilediamina; y sales con un aminoácido básico como la lisina y arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o hidratos o solvatos
- 15 de etanol. La estequiometría de la sal puede variar con la naturaleza de los componentes. Sales representativas son proporcionadas como se describe en U.S. Patents Nos. 5,597,919 to Dull et al., 5,616,716 to Dull et al., y 5,663,356 to Ruecroft et al.

Compuestos representativos de la invención incluyen lo siguiente:

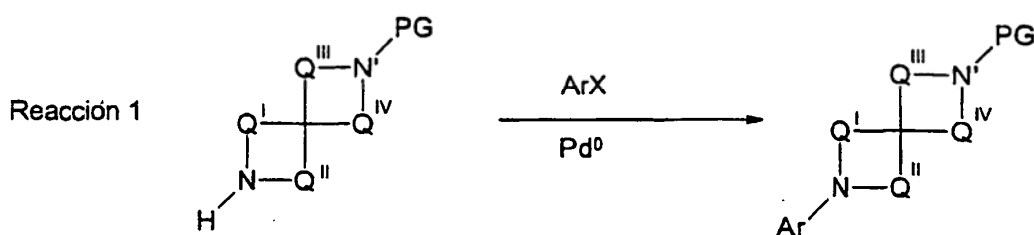
- 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano
- 20 7-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano
- 25 7-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-metoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano
- 30 7-(5-(4-hidroxifenoxi)-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(5-etinil-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(6-cloro-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-(6-metoxi-3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano
- 35 1-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

- 1-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
5 1-metil-7-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
10 1-metil-7-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-metoksi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-fenoksi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
15 1-metil-7-(5-(4-hidroxi-fenoksi)-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(5-etinil-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(6-cloro-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
1-metil-7-(6-metoksi-3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
20 7-metil-1-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
25 7-metil-1-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
7-metil-1-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-pirimidinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-isoxazolil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
30 2-(5-isotiazolil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(2-pirazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(3-piridazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
35 2-(5-metoksi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-fenoksi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
2-(5-(4-hidroxi-fenoksi)-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano

- 2-(5-etinil-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(6-cloro-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-metil-7-(3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 5 2-metil-7-(5-metoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,4]octanos  
 1-metil-6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,4]octano  
 2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,4]octanos  
 10 5-metil-2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,4]octano  
 6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano  
 1-metil-6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano  
 2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,5]nonano  
 5-metil-2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,5]nonano  
 15 2-(3-piridil)-2,6-diazaspiro[4,5]decano  
 6-metil-2-(3-piridil)-2,6-diazaspiro[4,5]decano  
 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4,5]decano  
 1-metil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4,5]decano

## 20 II. Métodos de Preparación de los Compuestos

Esquema 1



- 25 Los compuestos de la Formula 1 pueden ser preparados utilizando un método general que envuelve la arilación de un grupo amino de un diazaspirono opcionalmente protegido (Esquema 1). La arilación a N con un apropiado arilo, o preferible heteroarilo, haluro o triflato puede ser realizada según los métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, empleando catalizadores de metales (ej., cobre o compuestos paladio). El método general  
 30 preferido en la presente invención utiliza las enseñanzas de Buchwald or Hartwig (Buchwald et al, J. Org. Chem., 61: 7240 (1996); Hartwig et al., J. Org. Chem., 64: 5575 (1999); ver también

Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120: 9722 (1998)), don de un amino es tratado con un catalizador paladio(0) un ligando de fosfina y de base. Así, 1-bencilo-1,7-diazaspiro[4.4]nonano es reaccionado con 3-bromopiridina en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0); 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaphthyl y sodio tert-butóxido en tolueno, para dar 1-bencilo-7-(3-piridil)diazaspiro[4.4]nonano La eliminación del grupo bencilo por hidrogenacion, mas del 10% de paladio sobre carbono, proporciona 7-(3-piridil)-diazaspiro[4.4]nonano. Alternativamente, un experto en la materia reconocerá que varios estrategias de grupo protector pueden emplearse para proporcionar productos que lleven un grupo arilo sobre nitrógeno N', en lugar de N (Reacción 1, Esquema1). Una combinación particularmente útil de proteger a los grupos en la presente invención es bencilo y un carbamato, específicamente, terc-butilcarbamato. Así, Nonano 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano se convierte en 1-bencil-7-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4.4] por el tratamiento de di-terc-butil dicarbonato. Hidrogenación subsecuente y arilación de paladio catalizado, con 3-bromopiridina, da 7-(terc-butoxicarbonil)-1-(3-piridil)diazaspiro[4,4]nonato. La eliminación del grupo terc-butoxicarbonil, con ácido clorhídrico, proporciona 1-(3-piridil)-diazaspiro[4,4]nonano. Finalmente, en muchos casos donde N y N' son estéricamente diferentes, la arilación selectiva de N puede lograrse sin la primera protección N'. Así, la reacción de 1,7-diazaspiro[4,4]nonano con 3-bromopiridina, bajo las condiciones de paladio catalizado reportados previamente, da casi exclusivamente a 7-(3-piridil)-diazaspiro[4,4]nonano.

Será obvio para los expertos en la materia que la incorporación de sustituyentes sobre el anillo heteroarilo introducido sobre la diazaspiroalcano puede ser realizado fácilmente. Tales sustituyentes pueden proporcionar propiedades útiles dentro y de ellos mismos o servir como mango para la elaboración de otras síntesis. Un diazaspiroalcano heteroarilo convenientemente protegida puede ser elaborada para dar un numero de compuestos útiles que posean sustituyentes sobre el anillo heteroarilo. Por ejemplo, 1-bencil-7-(5-bromo-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano se puede hacer mediante la reacción de 3,5-dibromopiridina con 1bencil-1,7-diazaspiro [4,4]nonato según los procedimientos descritos anteriormente. La conversión de 1-bencil-7-(5-bromo-3piridil)diazaspiro[4.4]nonano en el correspondiente compuesto sustituido 5-amino puede lograrse por el método general de Zwart et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 74: 1062 (1955), en la cual el compuesto de bromo calentado con amoniaco en presencia de un catalizador de cobre. Compuestos sustituyentes de 5-alquilamino pueden prepararse de una manera similar. Compuestos sustituyentes de 5-etinil pueden prepararse del compuesto 5-bromo por acoplamiento de paladio catalizado utilizando 2-metil-3-butin-2-ol, seguida de base de eliminación catalizada (hidruro de sodio) de la unidad de acetona, según las técnicas generales descritas en Cosford et al., J. med. Chem. 39: 3235 (1996). Los análogos 5-etinil puede ser convertido en la correspondiente 5-etenil, y subsecuentemente a los correspondientes análogos 5-etilo por sucesivas reacciones de hidrogenación catalítica. Los análogos sustituidos 5-azida pueden prepararse del compuesto 5-bromo por reacción de azida

de litio en N,N-dimetilformamida. Análogos sustituidos 5-alquiltio pueden prepararse del compuesto 5-bromo por reacción con una adecuada alquilmercaptida de sodio (alcanotiolato de sodio), utilizando técnicas conocidas por expertos en la materia de síntesis orgánica.

Un numero de otros análogos, que lleven sustituyentes en la posición 5 del anillo de piridina, pueden ser sintetizados de los compuestos amino correspondientes, *vide supra*, vía una sal intermedia 5-diazonio. Ejemplos de otros análogos 5-sustituidos pueden producirse de sales intermedias 5-diazonio incluyendo, pero no limitado a: 5-hidroxi, 5-alcoxi, 5-fluor, 5-cloro, 5-yodo, 5-ciano, y 5-mercapto. Estos compuestos puede ser sintetizados utilizando las técnicas generales establecidas en Zwart et al., *supra*. Por ejemplo, 1-bencil-7-(5-hidroxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano puede prepararse de la reacción de la correspondiente sal intermedia 5-diazonio con agua. Igualmente, 1-bencil-7-(5-alcoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonanos pueden hacerse de la reacción de la sal de diazonio con alcoholes. Apropriadadas sales 5-diazonio pueden usarse para sintetizar compuestos de ciano o halo como se sabe de aquellos expertos en la materia. Sustituciones de 5-mercapto pueden obtenerse utilizando técnicas descritas en Hofman et al., J. Med. Chem. 36: 953 (1993). El 5-mercaptan así generado puede, a su vez, ser convertido a un sustituyente 5-alquiltio por reacción con hidruro de sodio y un bromuro de alquilo adecuado. La oxidación subsiguiente proporcionara una sulfona. Análogos 5-acilamididos de los compuestos mencionados pueden prepararse por reacción de los correspondientes compuestos 5-amino con un apropiado anhídrido de ácido o cloruro de ácido usando técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica.

Análogos sustituidos 5-hidroxi de los compuestos mencionados pueden ser usados para preparar correspondientes compuestos sustituidos 5-alkanoyloxy por reacción con el ácido apropiado, cloruro de ácido, o anhídrido de ácido. Igualmente, los compuestos 5-hidroxi son precursores tanto de 5-ariloxi y 5-hetreoariloxi vía la sustitución aromática nucleofílica en anillos aromáticos de electrones deficientes (ej., 4-fluorobenzonitrile y 2,4-dicloropirimidine). Tal química es conocida por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica. Cualquiera de los derivados también se puede preparar de los compuestos 5-hidroxi por alquilación con halogenuros de alquilo y una base adecuada o vía la química Mitsunobu, en la cual un triarilquilo o triarilfosfino y azodicarboxilate dietílico son usados normalmente. Ver Huges, Org. React. (N.Y.) 42: 335 (1992) y Huges, Org. Prep. Proced. Int. 28: 127 (1996) para condiciones normales de Mitsunobu.

Análogos 5-ciano-sustituidos de los compuestos mencionados pueden ser hidrolizados para proporcionar los correspondientes compuestos 5-carboxamido-sustituido. Mas resultados de la hidrólisis en la formación de los correspondientes análogos 5-ácido carboxílico-sustituido. Reducción de los análogos 5-ciano-sustituido con hidruro de litio y aluminio obtiene los correspondientes análogos 5-aminometil. Análogos 5-acil-sustituido pueden prepararse de los correspondientes análogos 5-ácido carboxílico-sustituido por reacción con un apropiado alquilo de litio utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica.

Análogos 5-ácido carboxílico-sustituido de los compuestos mencionados pueden ser convertidos a los correspondientes ésteres por reacción con un alcohol y catalizador ácido adecuado. Compuestos con un grupo éster en la posición 5-piridil puede ser reducido con borohidruro de sodio o hidruro de sodio y aluminio para producir los correspondientes análogos 5-hidrometil-sustituido. Estos análogos a su vez pueden ser convertidos a compuestos que lleven un residuo del éter en la posición 5-piridil por reacción con hidruro de sodio y un halogenuro de alquilo, usando técnicas convencionales. Alternativamente, los análogos 5-hidroximetil-sustituido pueden ser reaccionados con cloruro de tosilo para proporcionar los correspondientes análogos 5-tosiloximetil. Los análogos 5-ácido carboxílico-sustituido pueden también ser convertidos a los correspondientes análogos 5-alquilaminoacil por tratamiento secuencial con cloruro de tionilo y una alquilamina adecuada. Algunas de estas amidas se sabe que fácilmente sufren sustitución nucleofílica de acilo para producir cetonas. Así, el llamado amidas de Weinreb (N-metoxi-N-metil-amidas) reacciona con los reactivo de litio de arilo para producir las correspondientes cetonas diaril. Por ejemplo, ver Selnick et al., Tet. Lett. 34: 2043 (1993).

Los análogos 5-tosiloximetil-sustituido de los compuestos mencionados pueden ser convertidos a los correspondientes compuestos 5-metil-sustituido por reducción con hidruro de litio y aluminio. Análogos 5-tosiloximetil-sustituido de los compuestos mencionados pueden también ser usados para producir compuestos 5-alquilo-sustituido vía reacción con un reactivo alquilolitio. Análogos 5-hidroxi-sustituido de los compuestos mencionados pueden ser utilizados para preparar compuestos 5-N-alquilo o 5-N-arilcarbamoiloxi-sustituido por reacción con N-alquilo o N-arilisocianatos. Análogos 5-amino-sustituido de los compuestos mencionados pueden usarse para preparar compuestos 5-alcoxycarboxamido-sustituido y derivados 5-urea por reacción con los ésteres alquílicos cloroformiato y N-alquilo- o N-arilisocianatos, respectivamente, usando técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica.

Químicos análogos por aquellos descritos aquí para la preparación de análogos de piridina 5-sustituido de compuestos diazaspiro pueden ser diseñadas para la síntesis de análogos que lleven sustituyentes en las posiciones 2, 4, y 6 del anillo de piridina. Por ejemplo, un numero de 2-, 4-, y 6-aminopyridyldiazaspiroalcanos pueden ser convertidos a los correspondientes intermedios de sal de diazonio, que puede ser transformado a una variedad de compuestos con sustituyentes en las posiciones 2, 4, y 6 del anillo de piridina como se describió para los análogos 5-sustituido arriba. El requisito 2-, 4-, y 6-aminopiridil diazaspiroalcanos están disponibles vía la reacción Chichibabin de diazaspiroalcanos piridil insustituídos (ej., 1-bencil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano, peviamente descrito) con amida de sodio. Reacciones similares son descritos en Química de Compuestos Héterocíclicos, Volumen 14, part 3, pp.3-5 (Interscience Publishers, 1962) y por Lahti et al., J. Med. Chem. 42: 2227 (1999).

Después de la deseada manipulación del grupo funcional del anillo heteroarilo se ha logrado, el grupo de protección opcional puede ser eliminado de la diazabicyclo usando condiciones apropiadas. Así, por ejemplo, hidrogenólisis de 1-bencil-7-(5-alcoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano generara 7-(5-alcoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano. Aquellos  
5 expertos en la materia de química orgánica apreciarán la necesidad de vinculación de grupos protectores con la química necesaria para generar funciones en particular. En algunos casos puede ser necesario, mantener una funcionalidad particular, para reemplazar un grupo protector con otro.

En un enfoque alternativo a la síntesis de piridina-sustituidos diazaspironos piridil, 3,5-dibromopiridina puede convertirse en la correspondiente 5-alcoxi-3-bromo-y 5-ariloxi-3-bromopiridinas por la acción de alcóxidos de sodio o arilóxidos de sodio. Procedimientos como los descritos por Comins et al., J. Org. Chem. 55: 69 (1990) y Hertog et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 74: 1171 (1955) son usados. Ejemplo de ello es la preparación de 7-(5-(4-metoxifenoxi)-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano. La reacción de 3,5-dibromopiridina con sodio  
15 4-metoxifenóxido en N,N-dimetilformamida da 3-bromo-5-(4-metoxifenoxi)piridina. Acoplamiento de 3-bromo-5-(4-metoxifenoxi)piridina con 1-bencil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano en presencia de sodio terc-butoxide, y una cantidad catalítica de tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) y 2,2'-bis(difenilfosfino) -1,1'-binaphthyl, en tolueno, seguido por hidrogenólisis del grupo protector de bencilo, proporcionara 7-(5-(4-metoxifenoxi)-  
20 3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano.

Otros halogenuros de arilo someten la reacción de acoplamiento del paladio catalizado descrito previamente. Así 7-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano es preparado de un modo similar de 5-bromopirimidina y de forma opcional 1-posición protegida 1,7-diazaspiro[4.4]nonano seguido por desprotección, si fuera necesaria. Esta tecnología es especialmente aplicable en  
25 casos, tales como 3-bromopiridina, 3,5-dibromopiridina, y 5-bromopirimidina, donde el anillo aromático no es activado hacia la sustitución nucleofílica aromática.

En algunos casos, el acoplamiento del anillo heteroaromático al diazaspirono puede ser logrado sin el uso de catalizadores de paladio. Ejemplos compuestos de anillo heteroaromáticos tanto de cinco-y seis miembros, que son activados hacia la sustitución nucleofílica aromática, son conocidas por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica.  
30 Por ejemplo, 7-(6-cloro-3-piradizinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano puede ser sintetizado de 3,6-dicloropiridazina y 1,7-diazaspiro[4.4]nonano. Igualmente, 2,6-dicloropirazina, y 2-bromotiazol reaccionara con 1,7-diazaspiro[4.4]nonano para dar 7-(6-cloro-2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano y 7-(2-thiazoyl)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano, respectivamente.

Las reacciones de acoplamiento descritas en esta aplicación, ya sea paladio catalizado o no, son susceptibles a altas técnicas sintéticas de flujo. Así una biblioteca de compuestos de la presente invención puede producirse por acoplamiento, en un formato de placa de 96 pozos, por ejemplo, haloarenes diferentes con compuestos diazaspironos diferentes.

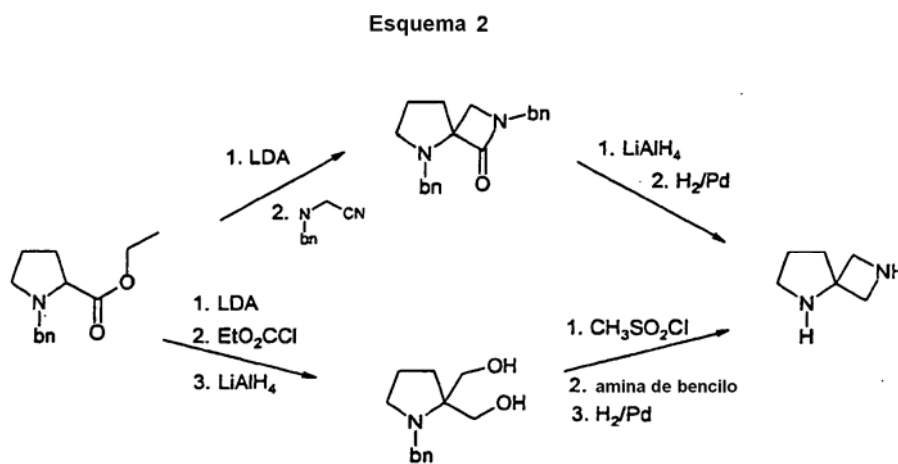
### Sistemas de Anillos Diazaspiro Específicos

Opcionalmente intermedios diazaspiroalcano protegidos usados para preparar los compuestos de la Formula 1 pueden ser preparados por numerosos métodos. Varios de estos intermedios diazaspiroalcano son conocidos y pueden ser preparados usando los métodos de la materia anterior. Sin embargo, la síntesis de los intermedios usando química de paladio es nueva en la materia, y la actividad farmacéutica de los intermedios no fue apreciado en la materia anterior.

Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=v=1$ ,  $w=0$  y  $x=3$ , posee un núcleo 2,5-diazaspiro[3,4]octano que puede ser preparado como se muestra en el Esquema 2.

Alquilación de N-bencil-L-éster etílico prolina (Aldrich Chemical), usando una base fuerte como el diisopropilamida de litio (LDA) y el cianometilbencilamino equivalente aminometil, proporciona un beta lactamino, según el procedimiento reportado por Overman, J. Am. Chem. Soc. 107:1698 (1985) y Tet. Lett. 25: 1635 (1985). Esto puede subsecuentemente ser reducido con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el 2,5-dibencil derivativo de 2,5-diazaspiro[3,4]octano. La eliminación de los grupos protectores de bencilo, ya sea por hidrogenación o rotura oxidativa con, por ejemplo, nitrato de amonio ceric, producirá 2,5-diazaspiro[3,4]octano. Alternativamente, química similar a la descrita en EP patent application 90117078.7 (numero de publicación EP 0 417 631) puede ser usado para producir un geminal bis(hidroximetil) derivativo y subsecuentemente convertido a la deseada 2,5-diazaspiro[3,4]octano (Esquema 2). La subsiguiente arilación de paladio catalizado, como se describe anteriormente, se espera que siga con la selectividad para el menos éstericamente obstaculizado nitrógeno azetidínil, produciendo 2-aril-2,5-diazaspiro[3,4]octanos. Los isómeros 5-aril-2,5-diazaspiro[3,4]octanos puede hacerse para proteger primero el nitrógeno azetidínil (con, por ejemplo, un carbamato) y luego realizar la arilación, seguida de desprotección.

25



Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=2$ ,  $v=1$ ,  $w=0$  y  $x=3$ , posee el sistema diazaspiro[4.4]nonano que puede ser preparado según los numerosos métodos, varios de los cuales son mostrados en el Esquema 3. en una realización (Método A), un éster de prolina



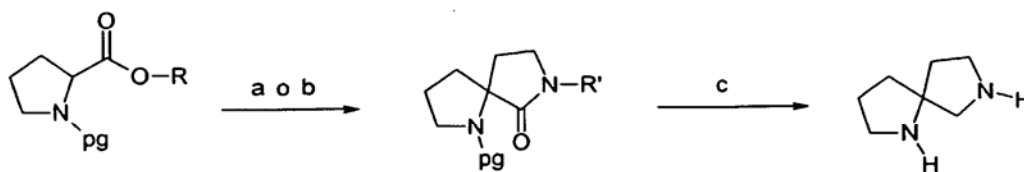
convenientemente protegida, por ejemplo N-bencil-L-éster etílico prolina, puede ser desprotonada con diisopropilamida de litio y se dejará reaccionar mediante la adición de Michael a nitroetileno. Este proporciona metil 2-(2-nitroetil)-1-bencilpirrolidina-2-carboxilato. La subsiguiente reducción del grupo nitro usando níquel de Raney, seguido por lactamización por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia (por ejemplo, calentando en un solvente adecuado con o sin un catalizador ácido o básico) proporciona 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ono.

El 1,7-diazaspiro[4.4]nonano-6-ono puede alternativamente ser preparado según uno de los varios métodos reportados en el impreso. Tales enseñanzas indican un éster de prolina convenientemente protegida puede ser desprotonada con diisopropilamida de litio y se dejara reaccionar con un agente alquilante como la cloroacetnitrilo, luego sometido a la reducción de nitrilo y ciclación (Método B, Esquema 3) como es reportado por Culbertson et al., J. Med. Chem. 33:2270 (1990).

Otras enseñanzas indican que un éster de prolina convenientemente protegida puede ser desprotonada con diisopropilamida y se dejara reaccionar con un agente alquilante como el bromuro de alilo (Método C, Esquema 3). La olefina resultante puede luego ser escindida por oxidación troceados a un aldehído, como es reportado por Genin et al., J. Org. Chem. 58:2334 (1993); Hinds et al., J. Med. Chem. 34:1777 (1991); Kim et al., J. Org. Chem. 61:3138 (1996); EP 0 360 390 y la Patente U.S. No. 5,733,912. El aldehído puede luego ser sometida a una aminación reductora con una sal de amonio o aminas primarias alifáticos o aromáticos, según los métodos conocidos por aquellos expertos en la materia. Alternativamente, el aldehído puede ser reducido al correspondiente alcohol y el alcohol luego transformado a una amina mediante su conversión a un grupo saliente, seguido por desplazamiento con la amina apropiada. Esto puede también lograrse mediante el desplazamiento del grupo saliente con un ion azida y subsiguiente reducción de la amina primaria usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia. El alcohol puede convertirse a una amina usando condiciones Mitsunobu, como los discutidos anteriormente. El alquilo 2-aminoetil pirrolidina-2-carboxilato, obtenido según uno de los métodos descritos arriba, puede ser ciclizado a un spiro lactam por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia, como el calentamiento en un solvente adecuado con o sin un catalizador ácido o básico.

Los lactámidos obtenidos por cualquiera de los métodos anteriores (Métodos A, B o C) pueden tratarse con un agente reductor adecuado, tales como el hidruro de litio y aluminio, para proporcionar el protegido 1,7-diazaspiro[4.4]nonano, en este ejemplo, 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano. El grupo protector puede ser eliminado usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia para proporcionar el deseado 1,7-diazaspiro[4.4]nonano. La arilación en cualquier nitrógeno puede ser lograda usando métodos descritos en este documento.

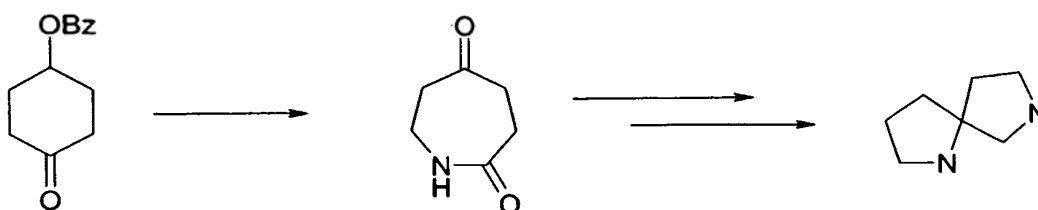
## Esquema 3



- a) (i) LDA; (ii) nitroetileno (Metodo A) o ClCH<sub>2</sub>CN (Metodo B); (iii) R<sub>4</sub>Ni; (iv) PhCH<sub>3</sub>, calor  
 b) (i) LDA; (ii) bromuro de alilo (iii) O<sub>3</sub> o OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>; (iv) NH<sub>4</sub>Cl, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Metodo C)  
 c) (i) LiAlH<sub>4</sub> o BH<sub>3</sub>; (ii) [-PG]

Alternativamente, el núcleo 1,7-diazaspiro[4.4]nonano puede también ser preparado según el Esquema 4. la conversión de 1,4-diozaspiro[4.5]decan-8-uno a 4-benzoyloxycyclohexanone puede ser fácilmente logrado por aquellos expertos en la materia. La transformación subsiguiente de 4-benzoyloxycyclohexanone a 1,7-diazaspiro[4.4]nonano (a través de la mediación de 4 - oxocaprolactamo, como se muestra) puede ser realizada según las enseñanzas de Majer et al., Coll. Czech. Chem. Comm.47:950 (1982).

## Esquema 4

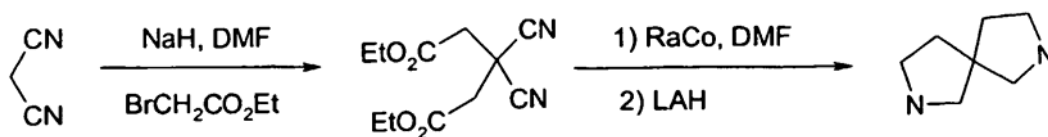


10

Los compuestos de la Formula 1, donde u=2, v=1, w=1 y x=2, poseen el sistema simétrico 2,7-diazaspiro[4.4]nonano que puede ser preparado según el Esquema 5. Este método es reportado por Overman et al., J. Org. Chem. 46: 2757 (1981) y Culbertson et al., J. Med. Chem. 33:2270 (1990).

15

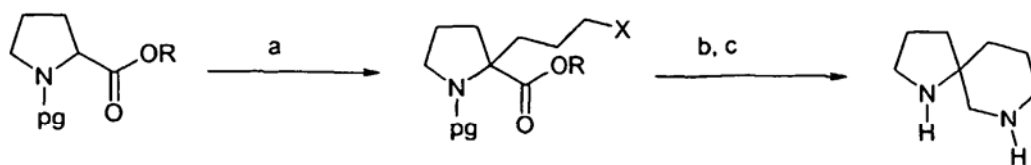
## Esquema 5



Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=3$ ,  $v=1$ ,  $w=0$  y  $x=3$ , posee el sistema 1,7-diazaspiro[4.5]decano que puede ser preparado según el Esquema 6. Las enseñanzas de Kim et al., J. Org. Chem. 61:3138 (1996), patente EP360390 y la patente U.S. 5,733,912 indican que un éster de prolina convenientemente protegido (ej., N-bencil-L-éster etílico prolina) puede ser desprotonado con diisopropilamida de litio y se dejara reaccionar con un agente alquilante como el bromuro de alilo. U.S. patente 5,733,912 también enseña que la hidrobioración/oxidación de la cadena lateral de alilo puede ser realizado para proporcionar el grupo 2-(3-hidroxipropil). Aquellos expertos en la materia apreciaran que el grupo hidroxil puede luego convertirse en un grupo amino mediante un número de métodos, oxidación por ejemplo seguido por aminación reductora. Alternativamente, un éster de prolina convenientemente protegido puede ser desprotonado con diisopropilamida de litio y se dejara a reaccionar con un agente alquilante como el diiopropano. La conversión del yoduro primario a una amina puede ser realizada según los métodos conocidos, por ejemplo el tratamiento con amonía con presencia de un catalizador de cobre. El éster amino resultante puede ser ciclizado para proporcionar un protegido 1,7-diazaspiro[4.5]decano-6-uno usando cualquier numero de procedimientos conocidos, por ejemplo calentando en un solvente adecuado en presencia o ausencia de un catalizador ácido o básico, como se comento anteriormente. Alternativamente, el conocido 1,7-diaza-spiro[4.5]decano-6-uno puede ser preparado según las enseñanzas de Loefas et al., J. Het. Chem. 21: 583 (1984), en la cual la contracción de anillo de 2,10-diazabicyclo[4.4.0]dec-1-eno es usado.

El 1,7-diazaspiro[4.5]decan-6-one, obtenidos por cualquiera de los métodos anteriores, puede ser tratado con un agente reductor, tales como el hidruro de litio y aluminio, seguido por eliminación del grupo protector, para proporcionar el deseado 1,7-diazaspiro[4.5]decano. La arilación puede ser llevada a cabo en cualquier nitrógeno usando métodos descritos en este documento.

Esquema 6

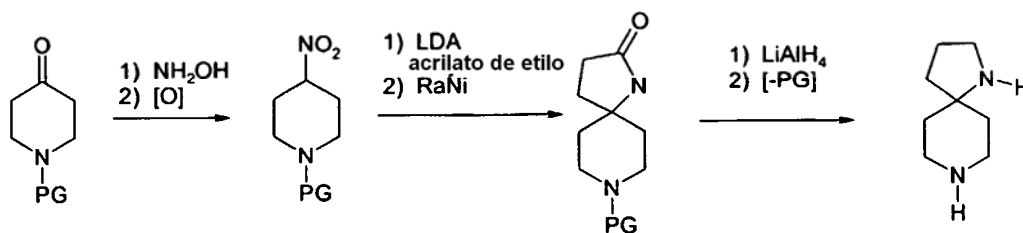


- a) X=OH: (i) LDA, bromuro de alilo ; (ii)  $\text{BH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$   
 X=I: LDA, 1,3-diiodopropane  
 b) X=OH: (i) PCC or Swern; (ii)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; (iii) calor (+catalizador?)  
 X=I: (i)  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CuI}$ ; (ii) calor (+catalizador?)  
 c) (i)  $\text{BH}_3$  or  $\text{LiAlH}_4$ ; (ii) [-PG]

Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=2$ ,  $v=1$ ,  $w=0$ , y  $x=4$ , poseen el núcleo 2,6-diazaspiro[4.5]decano que puede ser preparado según el método de Ciblat, et al., Tet. Lett. 42: 4815 (2001). Así, disponibles en el mercado 1-bencil-3-pirrolidinona puede ser reaccionado con 2-metil-2-(2-aminoetil)-1,3-dioxolane (Islam y Raphael, J. Chem. Soc. 3151 (1995)) en una reacción Mannich intramolecular. El producto, la ketal de etileno de 2-bencil-2,10-diazaspiro[4.5]decan-7-one, puede ser hidrolizado a la cetona, usando ácido clorhídrico acuoso. La desoxigenación de la cetona puede ser lograda por métodos estándar, tales como la conversión a la correspondiente 1,3-ditiano, seguido por el tratamiento con níquel de Raney. El 2-bencil-2,6-diazaspiro[4,5]decano así producido puede ser directamente arilado en el nitrógeno 6-posición o convertido en 6-(terc-butoxicarbonil)-2,6diazaspiro[4,5]decano por tratamiento con di-terc-butil dicarbonato, seguido por hidrogenación. El derivado de este último puede ser arilado en el nitrógeno 2-posición. Química similar puede ser usada para convertir otras cetonas azacíclico en los compuestos spirodiazza correspondientes. Así, la reacción de cualquiera de los varios N-protegidos 3-azetidiones (la síntesis de la cual es descrita por Lall, et al., J. Org. Chem. 67: 1536 (2002) y Marchand, et al., Héterocycles 49: 149 (1998)) con 2-metil-2-(2-aminoetil)-1,3-dioxolane, seguido por deoxigenación (como se describe arriba), producirá el protegido 2,5-diazaspiro[3.5]nonano correspondiente (Formula 1, donde  $u=1$ ,  $v=1$ ,  $w=0$ , y  $x=4$ ).

Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=v=2$ ,  $w=0$ , y  $x=3$ , poseen el núcleo 1,8-diazaspiro[4.5]decano que puede ser preparado según el Esquema 7. Según las enseñanzas reportadas por Wittekind et al., J. Het. Chem. 9:11 (1972), un 4-piperidone protegido puede ser convertido al 4-nitropiperidina. La adición subsiguiente de Michael con acrilato de etilo, por ejemplo, seguido por la reducción del grupo nitro con níquel Raney, proporciona el 1,8-diazaspiro[4,5]decan-2-one. Este lactimico puede ser reducido con un agente reductor apropiado, tales como hidruro de litio y aluminio, seguido por la eliminación del grupo protector, para proporcionar el 1,8-diazaspiro[4.5]decano opcionalmente sustituido. La arilación en cualquier nitrógeno puede ser lograda usando métodos descritos en este documento.

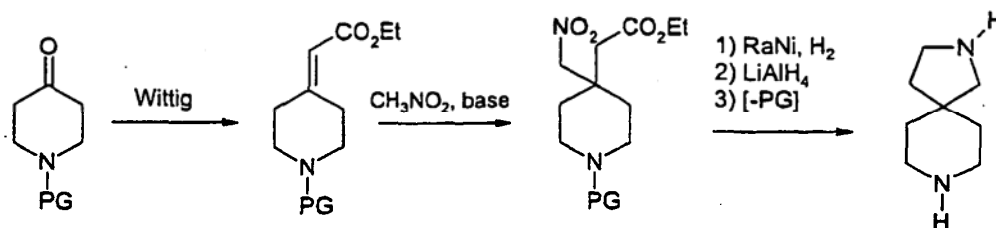
Esquema 7



Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=2$ ,  $v=1$ , y  $w=x=2$ , poseen el núcleo 2,8-diazaspiro[4.5]decano que puede ser preparado según el Esquema 8. Según diversas enseñanzas (Helv. Chim. Acta 60: 1650 (1997); Smith et al., J. Med. Chem. 19:3772 (1995); Elliot et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 8:1851 (1998)), un 4-piperidone protegido puede ser convertido al éster de ácido acético 4-piperidinylidene mediante olefinación de Wittig. La adición subsiguiente de Michael con el anión de nitrometano, seguido por la reducción del grupo nitro y espontánea ciclización con níquel de Raney, proporciona el 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-one protegido. El tratamiento de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-one protegido con un agente reductor, tales como el hidruro de litio y aluminio, seguido por la eliminación del grupo protector, proporciona el 2,8-diazaspiro[4.5]decano. La arilación puede lograrse en cualquier nitrógeno usando los métodos descritos en este documento.

15

Esquema 8



Los compuestos de la Formula 1, donde  $u=2$ ,  $v=1$ ,  $w=4$  y  $x=0$ , poseen el núcleo 1,8-diazaspiro[5.5]decano y puede ser preparado según los procedimientos utilizados por los análogos 1,7-diazaspiro[4.4]nonanos mediante la sustitución de éster pipercolinato por éster prolina. Alternativamente, el procedimiento reportado en Zhu et al., J. Org. Chem. 58:6451 (1993) puede ser empleada.

Compuestos de enantiómero único de la presente invención pueden hacerse por diversos métodos. Un método, muy conocido por aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica, implica la resolución usando sales diastereomeicas. Compuestos de la presente invención contienen átomos de nitrógeno básico y reaccionan con ácidos para formar sales cristalinas.

25

Diversos ácidos, carboxílico y sulfónico, están disponibles comercialmente en forma enantiómericamente pura. Ejemplos incluyen ácidos tartáricos, dibenzoil- y di-potoluoyltartarico, y camforsulfonico. Cuando algunos de estos u otros ácidos enantiómerico únicos es reaccionado con una base de amina racémica, resultan sales diastereomericas. La  
5 cristalización fraccionada de las sales, y regeneración subsiguiente de las bases, resulta en la resolución enantiómerica de los mismos.

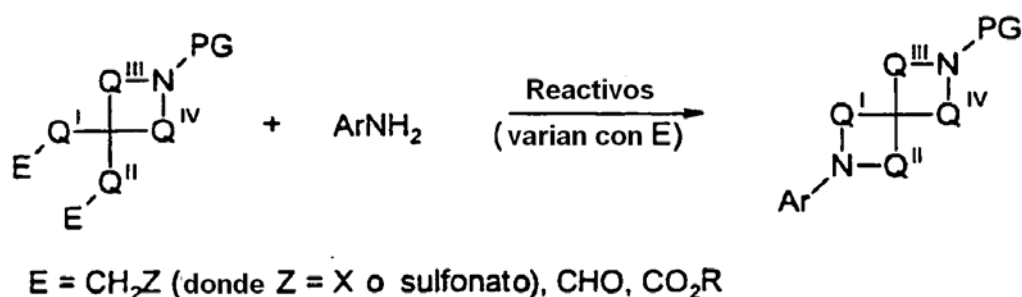
Otros medios de separación implican la conversión de la mezcla de enantiómeros en amidas diastereomericos o carbamatos, usando un ácido quiral de cloroformiato. Así, cuando 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano racémica es acoplado con N-(terc-butoxicarbonil)-S-prolina,  
10 usando clorofosfato difenil, y el eliminado grupo protector (con ácido trifluoroacético), la resultante amidas diastereoméricos prolina de 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano son separables por cromatografía de líquidos. Las amidas separadas son transformadas en (+) y (-) 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4] nonano por la degradación Edman.

Síntesis selectiva de enantiómeros únicos también se pueden lograr por métodos conocidos  
15 por aquellos expertos en la materia. Tales métodos pueden variar según la química usada para la construcción de los variados anillos diazaspiro. Por ejemplo, para la síntesis en la que la alquilación de un derivado de la prolina es usado para formar el sistema diazaspiro (tal como describe el sistema 1,7-diazaspiro[4.4]nonano), la alquilación de la prolina puede llevarse a cabo de una manera estereoespecifica. Así, métodos como los descritos por Beck et al., Org.  
20 Synth. 72: 62 (1993) o Wang y Germanas, Synlett : 33 (1999) (y sus referencias) puede ser usado para controlar la estereoquímica de la etapa de alquilación. Cuando un éster de prolina enantiómericamente pura (disponible en el mercado por Aldrich) es usado como el material de partida para tales procesos, el producto de alquilación es también un enantiómero único. Una variedad de electrófilos se puede utilizar en tales alquilaciones, incluyendo haluros de alilo, que  
25 han sido útiles en el montaje de sistemas spiro relacionado a los compuestos de la presente invención Genin y Jhonson, J Amer. Chem. Soc. 114:8778 (1992).

### **Métodos Alternativos de Síntesis**

Los compuestos pueden producirse usando métodos variados. Alternativos al protocolo de  
30 acoplamiento de paladio catalizado descrito anteriormente pueden ser usados. Por ejemplo, aquellos expertos en la materia de síntesis orgánica reconocerán que uno o más de los anillos que contienen nitrógeno puede ser formado por cualquiera de las muchas síntesis de aminas comunes. Así, una arilamina puede ser reaccionada con un derivado de amina cíclica protegida (ver esquema 9), que contiene dos electrófilos reactivos, para generar un compuesto N-arildiazaspiro. Una variedad de electrófilos participan en tal química (ej., halogenuros y sulfanatos vía desplazamiento nucleofílico, aldehídos vía aminación reductora, ésteres y demás  
35 derivados del ácido vía sustitución de acilo, seguido de la reducción).

## Esquema 9



El requisito bis-electrófilos puede ser sintetizado por muchos métodos diversos. Esquemas 2, 3 y 6 incorporan tales intermedios (en reacción con bencilamina o amonio). Pedersen, et al., J. Org. Chem. 58: 6966 (1993) y Berkowitz, et al., J. Org. Chem. 60: 1233 (1995) ambos reportan la alquilación de dianions de N-acil  $\mu$ -aminoésteres. Estas alquilaciones pueden también ser usadas para síntesis de compuestos N-arildiazaspiro. Así, el danion del etilo comercialmente disponible (Acros) 2-pirrolidina-5-carboxilato puede ser alquilado con bromocetato de etilo para generar etilo 5-(carboetoximetil-2-pirrolidina-5-carboxilato. El segundo anillo spiro puede formarse reaccionando etilo 5-(carboetoximetil)-2-pirrolidina-5-carboxilato con una arilamina. El resultante 2-aril-2,6-diazaspiro[4.4]nonano-1,3,7-trione puede ser reducido con diborane para dar 7-aril-1,7-diazaspiro[4.4]nonano. Dependiendo en la naturaleza del grupo arilo, el orden de los pasos de síntesis se puede cambiar. Igualmente, puede ser necesario incorporar pasos de protección/desprotección en métodos particulares.

Una amplia variedad de arilaminas están disponibles para su uso en el planteamiento expuesto en el Esquema 9. En adición a aminopiridinas y aminopirimidinas, 3-aminoisoxazole esta disponible comercialmente (Aldrich). Esto proporciona un medio de sintetización de compuestos N-isoxazolildiazaspiro. El 4-aminoisoxazole isomerrico puede hacerse reduciendo el correspondiente compuesto nitro usando el método descrito por Reiter, J. Org. Chem. 52: 2714 (1987). Ejemplos de otros derivados amino de anillos aromáticos de 5 miembros incluyen 3-aminoisotiazole, hecho según Holland, et al., J. Chem. Soc., 7277 (1965), y 4-aminoisotiazole, hecho según Avalos, et al., An. Quim. 72: 922 (1976). Así, una variedad de compuestos N-arildiazaspiro de la presente invención, en la cual el grupo arilo es un heterocíclico de cinco miembros, pueden ser producidos.

### 25 **III. Composiciones Farmacéuticas**

Los compuestos de la invención pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas y usadas para prevenir una condición o trastorno en un sujeto susceptible a tal condición o trastorno, y/o para tratar un sujeto que sufre por la condición o trastorno. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen uno o más compuestos de la Formula 1

y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Compuestos ópticamente activos pueden ser empleados como mezclas racémicas o como enantiómeros puros.

La manera en la que los compuestos son administrados puede variar. Las composiciones son preferentemente administrados vía oral (ej., en forma líquido dentro de un solvente como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro un transportador líquido). Composiciones preferidas para la administración oral incluyen las pastillas, tabletas, capsulas, comprimidos, jarabes y soluciones, incluyendo cápsulas de gelatina dura y capsulas con tiempo de administración. Las composiciones pueden ser formuladas en forma de dosis unitarias, o en múltiples o dosis de subunidad. Composiciones preferidas están en forma líquida o semisólida. Las composiciones que incluyen un líquido portador farmacéuticamente inerte como el agua o otros líquidos farmacéuticamente compatibles o semisólidos pueden ser usados. El uso de tales líquidos y semisólidos es muy conocido por aquellos expertos en la materia.

Las composiciones pueden también ser administradas por inyección, i.e., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal; y intracerebroventricular. La administración intravenosa es un método preferido de inyección. Portadores adecuados para la inyección son muy conocidos por aquellos expertos en la materia, y incluyen soluciones dextrosa al 5%, solución salina, y tampón fosfato salino. Los compuestos pueden también ser administrados como toda infusión o inyección (ej., como una suspensión o como una emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos).

Las formulaciones pueden también ser administradas usando otros métodos, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para la administración rectal, como los supositorios, son muy bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Los compuestos pueden también ser administrados por inhalación (ej., en forma de aerosol ya sea nasal o usando artículos de suministro del tipo establecido en la Patente U.S. No. 4,922,901 a Brooks et al., la divulgación de la cual es incorporada en este documento en su totalidad); tópicamente (ej., en forma de loción); o transdérmica (ej., usando un parche transdérmico, usando tecnología que esta comercialmente disponible de Novartis y Alza Corporation). Aunque es posible administrar los compuestos en la forma de un químico activo mayor, es preferible presentar cada compuesto en la forma de una composición farmacéutica o formulación de una administración eficiente y eficaz.

Métodos ejemplares para la administración de tales compuestos será evidente para el artesano experto. La utilidad de estas formulaciones puede depender en la composición usada en particular y del sujeto en particular que recibe el tratamiento. Estas formulaciones pueden contener un portador líquido que puede ser aceitoso, acuoso, emulsionado o contienen determinados disolventes adecuados para el modo de administración.

Las composiciones pueden ser administradas intermitentemente o en una tasa gradual, continua, constante o controlada a un animal de sangre caliente. (ej., un animal como un ratón, rata, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono), pero ventajosamente se administran a un ser



humano. En adición, la hora del día y el número de veces al día que la formulación farmacéutica es administrada puede variar.

Preferible, a la administración, los ingredientes activos interactúan con los sitios receptores del cuerpo del sujeto que afectan el funcionamiento del SNC. Mas específicamente, en el tratamiento de un trastorno del SNC, una administración preferible es diseñado para optimizar el efecto sobre los subtipos de receptores pertinentes que tienen un efecto sobre el funcionamiento del SNC, mientras se minimiza los efectos sobre los subtipos de receptores de tipo muscular. Otros métodos adecuados para la administración de compuestos de la presente invención están descritos en la Patente U.S. No. 5,604,231 a Smith et al.

Preferible, las composiciones son administradas de modo que los ingredientes activos interactúen con regiones donde la producción de citoquinas es afectada o se produce. Los compuestos descritos en este documento son muy potentes en el tratamiento de estas condiciones o trastornos (i.e., afectan a la producción y/o secreción de las citoquinas a muy bajas concentraciones) y son muy eficaces (i.e., inhiben la producción y/o secreción de las citoquinas a un grado relativamente alto).

En ciertas circunstancias, los compuestos descritos en este documento pueden ser empleados como parte de una composición farmacéutica con otros compuestos con el fin de prevenir o tratar un trastorno en particular. En adición, a cantidades efectivas de compuestos descritos en este documento, las composiciones farmacéuticas pueden también incluir varios componentes como aditivos o adjuntos. Componentes o adjuntos ejemplares farmacéuticamente aceptables que son empleados en circunstancias relevantes incluyen antioxidantes, agentes eliminadoras de radicales, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunosupresores, anticoagulantes, agentes amortiguadores, agentes antiinflamatorios, anti-piréticos, aglutinantes con tiempo de administración, anestésicos, esteroides, vitaminas, minerales y corticosteroides. Tales componentes pueden proporcionar beneficios terapéuticos adicionales, actuar para afectar la acción terapéutica de la composición farmacéutica, o actuar en la prevención de cualquier efecto secundario potencial que puede ser impuesta como resultado de la administración de la composición farmacéutica.

La dosis apropiada del compuesto es la cantidad efectiva para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o tratar algunos síntomas del trastorno de la que el paciente sufre. Por “cantidad efectiva”, “cantidad terapéutica” o dosis efectiva” se entiende que la cantidad suficiente para obtener los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, resultando así en la prevención o tratamiento efectivo del trastorno.

Cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva de compuestos es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera hematoencefálica del sujeto, para unirse a los receptores pertinentes en el cerebro del sujeto y activar los subtipos de receptores nicotínicos pertinentes (ej., facilitar la secreción de neurotransmisores, resultando así en una prevención o tratamiento efectivo del trastorno). La prevención del trastorno es manifestado por el retraso de

los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta por un incremento de los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del trastorno. Preferible, la cantidad efectiva es suficiente para obtener el resultado deseado, pero insuficiente para causar efectos secundarios apreciables.

5 La dosis efectiva puede variar, dependiendo sobre los factores como la condición del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la manera en la que la composición farmacéutica es administrada. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos normales generalmente requiere que se administre el compuesto en una cantidad suficiente para activar los receptores pertinentes a efecto de la liberación de neurotransmisores (ej., dopamina), pero  
10 la cantidad debería ser insuficiente para inducir efectos sobre los músculos esqueléticos y de los ganglios a cualquier grado significativo. La dosis efectiva de compuestos difiere por supuesto de paciente a paciente, pero en general incluye cantidades de partida donde los efectos del SNC u otros efectos terapéuticos deseados ocurren pero inferior a la cantidad en que se observen efectos musculares.

15 Los compuestos, cuando empleados en cantidades efectivas según con el método descrito aquí en este documento, son selectivos a ciertos receptores nicotínicos pertinentes, pero no significativamente activan receptores asociados con los efectos secundarios no deseados al menos a concentraciones superiores a las necesarias para provocar la liberación de dopamina o otros neurotransmisores. Se entiende por ello que una dosis particular de compuesto efectivo  
20 en la prevención y/o tratamiento de un trastorno del SNC es esencialmente ineficaz en la obtención de activación de ciertos receptores nicotínicos del tipo ganglionar en concentraciones 5 veces superiores, preferiblemente superiores a 100 veces, y mas preferible superior a 1,000 veces que la dosis requerida para la activación de la liberación de dopamina. Esta selectividad de diversos compuestos descritos en este documento contra aquellos receptores del tipo  
25 ganglionar responsable de los efectos secundarios cardiovasculares es demostrada por la falta de la capacidad de estos compuestos para activar la función nicotínica de tejido cromafines suprarrenales en concentraciones superiores que los requeridos para la activación de la liberación de dopamina.

Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos normales generalmente requiere que  
30 se administre el compuesto en una cantidad de al menos 1, a menudo al menos unas 10, y frecuentemente al menos unas 25  $\mu$ g/ 24 hr/ por paciente. La dosis efectiva generalmente no excede unos 500, a menudo no excede unos 400, y frecuentemente no excede unos 300  $\mu$ g/ 24 hr/ por paciente. En adición, la administración de la dosis efectiva es de tal modo que la concentración del compuesto dentro del plasma del paciente normalmente no excede 500  
35 ng/mL y frecuentemente no excede 100 ng/mL.

Los compuestos descritos en este documento, cuando empleados en cantidades efectivas según con los métodos descritos en este documento, pueden proporcionar algún grado de prevención de la progresión de los trastornos del SNC. Las cantidades efectivas de los

compuestos son normalmente inferior a la concentración umbral requerida para obtener los efectos secundarios apreciables, por ejemplo los efectos en relación con el músculo esquelético. Los compuestos pueden ser administrados en una ventana terapéutica en la cual ciertos trastornos del SNC son tratados y ciertos efectos secundarios son evitados. Idealmente, la dosis efectiva de los compuestos descritos en este documento es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC pero es insuficiente (i.e., no esta en un nivel lo suficientemente alto) para proporcionar efectos secundarios indeseables. Preferible, los compuestos son administrados en una dosis efectiva para el tratamiento de los trastornos del SNC pero menos de 1/5, y a menudo menos de 1/10, la cantidad requerida para obtener ciertos efectos secundarios a cualquier grado significativo.

Más preferible, las dosis efectivas son a concentraciones muy bajas, donde los efectos máximos se observan a ocurrir, con un mínimo de efectos secundarios. Las concentraciones, determinadas como la cantidad de compuesto por volumen de tejido relevante, normalmente proporcionan una medida del grado en que este compuesto afecta a la producción de citoquinas. Normalmente, la dosis efectiva de tales compuestos generalmente requiere la administración del compuesto en una cantidad de menos de 5 mg/kg de peso del paciente. A menudo, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad de menos de 1 mg/kg por peso del paciente y usualmente menos de unos 100 µg/kg por peso del paciente, pero frecuentemente entre unas µg a menos de 100 µg/kg por peso del paciente. Para compuestos que no inducen efectos en receptores nicotínicos de tipo muscular a concentraciones inferiores, la dosis efectiva es menos de 5 mg/kg por peso del paciente; y a menudo tales compuestos se administran en una cantidad de 50 µg a menos de 5 mg/kg por peso del paciente. La dosis efectiva anterior normalmente representa esa cantidad administrada como una dosis única, o como uno o más dosis administradas durante un periodo de 24 horas. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos normales generalmente requiere que se administre el compuesto en una cantidad de al menos 1, a menudo al menos unas 10, y frecuentemente al menos unas 25µg/ 24 hr/ paciente. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos normales requiere que se administre el compuesto el cual generalmente no excede unos 500, a menudo no excede unos 400, y frecuentemente no excede unos 300 µg/ 24 hr/ paciente. En adición, las composiciones son administradas de forma ventajosa en una dosis efectiva de modo que la concentración del compuesto dentro del plasma del paciente normalmente no exceda 500 pg/mL, a menudo no exceda 300 pg/mL, y frecuentemente no exceda 100 pg/mL. Cuando empleado de tal manera, los compuestos son dosis dependientes, y, como tales, inhiben la producción y/o secreción de las citoquinas cuando se emplean a concentraciones inferiores pero no muestran los efectos inhibidores a concentraciones superiores. Los compuestos muestran efectos inhibidores en la producción y/o secreción de citoquinas cuando se emplean en cantidades menores que las cantidades

necesarias para obtener la activación de subtipos de receptores nicotínicos relevantes a cualquier grado significativo.

#### **IV Metodos de Uso de los Compuestos y/o Composiciones Farmaceuticas**

- 5 Los compuestos pueden ser usados en el tratamiento de los tipos de condiciones y trastornos para los cuales otros tipos de compuestos nicotínicos han sido propuestos como terapéuticos. Ver, por ejemplo, Williams et al., Drug News Perspec. 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  
10 (1996), Damaj et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390 (1999); Chiari et al., Anesthesiology 91:1447 (1999); Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999); Neuroscience (1997), Holladay et al., J. Med. ChemChem. 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 a Bencherif et al., 5,597,919 a Dull et al., y 5,604,231 a Smith et al.
- 15 Los compuestos pueden también ser usados como terapia adjunta en combinación con terapias existentes en el manejo de los ya anunciados tipos de enfermedades y trastornos. En tales situaciones, es preferible administrar los ingredientes activos de una manera que optimice los efectos sobre la producción anormal de citoquinas, mientras minimicen efectos sobre subtipos de receptores tales como los que están asociados con el músculo y el ganglio. Esto  
20 puede lograrse mediante la entrega de drogas dirigidas y/o mediante el ajuste de la dosis de modo que un efecto deseado es obtenido sin cumplir con la dosis umbral necesaria para lograr los efectos secundarios significativos.

#### **Tratamiento de Trastornos del SNC**

- 25 Los compuestos descritos en este documento son efectivos en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos del SNC. Ejemplos de trastornos del SNC que pueden ser tratados según con la presente invención incluyen demencia pre-senil (comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzeimher), demencia de cuerpos de Lewy, demencia por VIH, múltiples infartos cerebrales, Parkinsonismo incluyendo la  
30 enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, depresión, deterioro cognitivo leve, dislexia, esquizofrenia y el síndrome de Tourette.
- Los trastornos del SNC pueden ser tratados y/o prevenidos mediante la administración a un paciente una cantidad de un compuesto o composición farmacéutica efectiva para proporcionar  
35 algún grado de prevención de la progresión de un trastorno del SNC (i.e., ofrecer efectos protectores), mejora de los síntomas de un trastorno del SNC, y mejora de la reaparición de un trastorno del SNC. El método consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la formula general, que se exponen aquí antes.

Otros Trastornos

En adición al tratamiento de trastornos del SNC, las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para prevenir o tratar ciertas otras condiciones, enfermedades y trastornos. Ejemplos  
 5 incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos autoinmunes tales como Lupus, trastornos asociados con la liberación de citoquinas, usos anti-inflamatorio, también como las indicaciones expuestas en PCT WO 98/25619. Las composiciones farmacéuticas pueden mejorar muchos de los síntomas asociados con las condiciones, enfermedades y trastornos. La inhibición de la liberación de citoquinas es deseable en el tratamiento de caquexia, inflamación,  
 10 enfermedades neurodegenerativas, infección viral, y neoplasia. La caquexia es a menudo secundaria a la infección (ej., como ocurre con el SIDA, complejas relacionadas con el SIDA y la neoplasia) o a la terapia de cáncer. Ejemplos de trastornos inflamatorios que pueden ser tratados incluyen colangitis aguda, estomatitis aftosa, asma, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis, neumonitis viral y artritis (ej., la artritis reumatoide y la  
 15 osteoartritis).

Las composiciones farmacéuticas pueden también ser usados como agentes anti-infecciosos (ej., para el tratamiento de infecciones bacteriales, micóticas y virales, así como los efectos, como sepsis, de otros tipos de toxinas).

Los compuestos pueden ser usados como analgésicos, para tratar convulsiones como las que  
 20 son sintomáticas de la epilepsia, para tratar condiciones como la sífilis y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Los compuestos pueden también ser apropiadamente sintetizados y usados como o dentro de composiciones farmacéuticas que son usados como pruebas de diagnóstico.

Los compuestos útiles según el método de la presente invención tienen la capacidad de unirse  
 25 a, y en muchas de las circunstancias, cause activación de, receptores colinérgicos nicotínicos del cerebro del paciente (ej., tales como los receptores que modulan la liberación de dopamina). Como tal, tales compuestos tienen la capacidad de expresar la farmacología nicotínica, y en particular, actuar como agonistas nicotínicos. Las constantes de unión al receptor de los compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención generalmente  
 30 excede 0.1 nM, a menudo 1 nM, y frecuentemente excede unas 10 nM. Las constantes de unión al receptor de tales compuestos típicos generalmente son menos que 1  $\mu$ M, a menudo son menos que unos 100 nM, y frecuentemente son menos que unas 50 nM. Las constantes de unión al receptor proporcionan una medida de la capacidad del compuesto para unirse a la mitad de los sitios de los receptores pertinentes de ciertas células cerebrales del paciente. Ver,  
 35 Cheng, et al., Biochem. Pharmacol. 22: 3099 (1973). Los compuestos útiles según el método de la presente invención tienen la capacidad de demostrar una función nicotínica provocando de forma efectiva el flujo de iones a través de, y/o la secreción de los neurotransmisores de, las preparaciones de la terminación nerviosa (ej., sinaptosomas talámico o estriado). Como tal,

tales compuestos tienen la capacidad de causar neuronas pertinentes para que se activen, y liberen o segreguen acetilcolina, dopamina, o otros neurotransmisores. Generalmente, compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención proporciona de forma efectiva para el receptor pertinente activación en cantidades de al menos un 30 por ciento, a menudo al menos de un 50 por ciento, y frecuentemente al menos un 75 por ciento, de ese máximo proporcionado por nicotina-(S)-(-). Generalmente, compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención son mas potentes que nicotina -(S)-(-) en la obtención de la activación del receptor pertinente. Generalmente, compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención proporcionada de forma efectiva para la secreción de la dopamina en cantidades de al menos un 50 por ciento, a menudo al menos un 75 por ciento, y frecuentemente al menos un 100 por ciento, de ese máximo proporcionado por nicotina-(S)-(-). Ciertos compuestos de la presente invención pueden proporcionar secreción de dopamina en una cantidad que puede exceder ese máximo proporcionado por nicotina-(S)-(-). Generalmente, compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención son menos potentes que nicotina-(S)-(-) en la obtención de la secreción de los neurotransmisores, como la secreción de la dopamina.

Los compuestos de la presente invención, cuando empleados en cantidades efectivas según con el método de la presente invención, carecen de la capacidad de provocar la activación de los receptores nicotínicos del músculo humano a cualquier grado significativo. En ese sentido, los compuestos de la presente invención demuestran una capacidad muy pobre para causar flujo de iones de rubidio isotópico a través de receptores nicotínicos en los preparativos de las células que expresen receptores nicotínicos de la acetilcolina del tipo muscular. Así, tales compuestos exhiben constantes o valores EC50 de activación del receptor (i.e., el cual proporciona una medida de la concentración del compuesto necesario para activar la mitad de los sitios de los receptores pertinentes del músculo esquelético del paciente) que son extremadamente elevados (i.e., superiores que un 100  $\mu\text{M}$ ). Generalmente, compuestos preferidos útiles en llevar a cabo la presente invención activan el flujo de iones de rubidio isotópico por menos de un 10 por ciento, a menudo por menos de un 5 por ciento, de ese máximo proporcionado por nicotina S(-).

Los compuestos de la presente invención, cuando empleados en cantidades efectivas según con el método de la presente invención, son selectivas a ciertos receptores nicotínicos pertinentes, pero no causan activación significativa de los receptores asociados con los efectos secundarios indeseables. Por ello se entiende que una dosis particular de compuesto resultante en la prevención y/o tratamiento de un trastorno del SNC, es esencialmente inefectivo en provocar activación de ciertos receptores nicotínicos de tipo ganglionar. Esta selectividad de los compuestos de la presente invención contra los receptores responsable de los efectos secundarios cardiovasculares es demostrada por la falta de la capacidad de estos compuestos para activar la función nicotínica de tejidos cromafines suprarrenales. Como tal, tales compuestos tienen escasa capacidad para causar flujo de iones de rubidio isotópico a

través de receptores nicotínicos en la preparación de células derivadas de la glándula suprarrenal. Generalmente, compuestos típicos preferidos útiles en llevar a cabo la presente invención activan el flujo de iones de rubidio isotópico por menos de 10 por ciento, a menudo por menos de 5 por ciento, de ese máximo proporcionado por nicotina S(-).

5 Los compuestos de la presente invención, cuando empleados en cantidades efectivas según con el método de la presente invención, son eficaces para proporcionar cierto grado de prevención de la progresión de los trastornos del SNC, mejora de los síntomas de los trastornos del SNC, y la mejora en cierta medida de la recurrencia de los trastornos del SNC. Sin embargo, tales cantidades efectivas de estos compuestos no son suficientes para obtener  
10 efectos secundarios apreciables, como es demostrado por efectos de disminución en preparativos partidarios de reflejar efectos en el sistema cardiovascular, o efectos en el músculo esquelético. Como tal, la administración de compuestos de la presente invención proporciona una ventana terapéutica en la cual el tratamiento de ciertos trastornos del SNC es proporcionado, y los efectos secundarios son evitados. Así, una dosis efectiva de un  
15 compuesto de la presente invención es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero es insuficiente (i.e., no es un nivel lo suficientemente alto) para proporcionar efectos secundarios no deseados. Preferiblemente, la administración efectiva de un compuesto de la presente invención que resulta en el tratamiento de trastornos de SNC se produce en la administración de 1/3, frecuentemente menos de 1/5, y a menudo menos de 1/10, esa cantidad  
20 para causar cualquier efecto secundario a un grado significativo.

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar la presente invención, y no debe ser interpretado como una limitación de las mismas. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son por peso, a menos que senote lo contrario. Los rendimientos de reacción se presentan en porcentajes topo. Muchos materiales de iniciación comercialmente disponibles  
25 son usados en los siguientes ejemplos. 3-bromopiridina, 3,5-dibromopiridina, 5-ácido bromonicotínico, 5-bromopirimidina, y 4-penten-2-ol se obtuvieron de Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Inc. 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina se obtuvo de Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Inc. (R)-(-)-óxido de propileno se obtuvo de Fluka Chemical Company, y (S)-(-) óxido de propileno se obtuvo de Aldrich Chemical Company.  
30 Cromatografía de columna se hizo usando ya sea gel de sílice Merck 60 (malla 70-230) o óxido de aluminio (activada, neutral, Brockmann I, calidad estándar, alrededor de 150 mallas). Las reacciones de presión se hicieron en un tubo de presión de pared gruesa (capacidad de 185 mL), con Ace-Thread, y el embolo de la válvula disponible de Ace Glass Inc. Las mezclas de reacción se calientan normalmente con un baño de aceite de silicona de alta temperatura, y  
35 temperaturas que se refieren a aquellas a las de baño de aceite. Las siguientes abreviaciones son usados en los siguientes ejemplos: CHCl<sub>3</sub> para cloroforma, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para diclorometano, CH<sub>3</sub>OH para metanol, DMF para N,N-dimetilformamida, y EtOAc para acetato de etilo, THF para tetrahidrofurano, y Et<sub>3</sub>N para trietilamina.

**V. Ensayos**Ensayo de Unión

5 La capacidad de los compuestos de unirse a los sitios receptores pertinentes se determino según con las técnicas descritas en la Patente U.S. No. 5,597,919 a Dull et al. Constantes inhibiciones (valores  $K_i$ ) se calcularon de los valores  $IC_{50}$  usando el método de Cheng et al., Biochem Pharmacol. 22:3099 (1973). Para el subtipo  $\mu_4\mu_2$ , el valor  $K_i$  por cada uno de los ejemplos en esta aplicación fue menos de 1  $\mu M$ , indicando que los compuestos de la presente  
10 invención se unen fuertemente al receptor.

## Determinación del valor Log P

Valores Log P, que han sido usados para evaluar las capacidades relativas de los compuestos para pasar a través de la barrera hematoencefalica (Hansch, et al., J. Med. Chem. 11:1 (1968)),  
15 se calcularon utilizando el paquete de software Cerius2 version 3.5 por Molecular Simulations, Inc.

## Determinación de la Liberación de Dopamina

20 La liberación de dopamina se midió usando las técnicas descritas en la Pat. U.S. No. 5,597,919 a Dull et al. La liberación es expresada como un porcentaje de liberación obtenida con una concentración de nicotina (S)-(-) que resulta en efectos máximos. Valores  $EC_{50}$  reportados son expresados en valores nM,  $E_{max}$  que representan la cantidad liberada relativa a nicotina-(S)-(-)  
25 en un base de porcentaje.

## Determinación de la Liberación de Iones de Rubidio

Liberación de Rubidio se midió usando las técnicas descritas en Bencherif et al., JPET 279:  
30 1413-1421 (1996). Valores  $EC_{50}$  reportados son expresados en nM, y valores  $E_{max}$  representan la cantidad de iones de rubidio liberadas relativas a 300 $\mu M$  tetrametilamonio ion, en una base de porcentaje.

## Determinación de la Interacción con los Receptores del Músculo

35 La Determinación de la interacción de los compuestos con receptores del músculo se llevo a cabo según las técnicas descritas en la Pat. U.S. No. 5,597,919 a Dull et al. La activación máxima para compuestos individuales ( $E_{max}$ ) se determino como un porcentaje de la



activación máxima inducida por nicotina-(S)-(-). Valores Emax reportados representan la cantidad liberada relativa a nicotina-(S)-(-) en una base de porcentaje.

Determinación de la Interacción con los Receptores Ganglionares

5

La Determinación de la interacción de los compuestos con receptores ganglionares se llevo a cabo según con las técnicas descritas en la Pat. U.S. No. 5,597,919 a Dull et al. La activación máxima para compuestos individuales (Emax) se determino como un porcentaje de la activación máxima inducida por nicotina-(S)-(-). Valores Emax reportados representan la

10

#### Selectividad

La selectividad de los compuestos para un receptor dado puede ser evaluada comparando la unión de los compuestos a receptores diferentes usando la metodología conocida.

15

#### VI. Ejemplos Sintéticos

Los siguientes ejemplos sintéticos son proporcionados para ilustrar la presente invención y no debe interpretarse como una limitación de su alcance. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son por peso, a menos que se note lo contrario. Los rendimientos de reacción se

20

#### Ejemplo 1

La muestra No. 1 es 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonato dihidrocloruro, que se preparo según las siguientes técnicas:

25

#### **Nitroetileno**

Nitroetileno se preparo según el procedimiento reportado por Ranganathan, et al., J. Org. Chem. 45:1185 (1980).

30

#### **Étilo 2-(2-nitroetilo)-1-bencilpirrolidina-2-carboxilato**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de diisopropilamina (4.34 g, 6.01 mL, 42.9 mmol) en seco THF (50 mL) se enfrió en un baño de hielo como n-butyllithium (17.1 mL de 2.5 M en hexano, 42.8 mmol) se agregó mediante una jeringa. El baño de hielo se elimino y la solución de diisopropilamida de litio fue primero calentada a temperatura ambiente y luego transferida por cánula en una solución removida de etilo (S)-N-bencil pirrolidina-2-carboxilato

35

(10.0 g, 42.9 mmol) (Fluka) en seco THF (50 mL), sostenida a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. La adición tomo 10 min. Después de removerse 30 minutos adicionales a  $-78^{\circ}\text{C}$ , la solución enolato fue tratada (via cánula) con una solución de nitroetileno (3.13 g, 42.9 mmol) en seco THF (20 mL). La mezcla fue luego removida durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadido (a  $-78^{\circ}\text{C}$ ), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo el acetato de etilo (4 x 30 mL). Los extractos se secaron ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna gel de sílice Merck 60 (mallas 70-230) con 9:1 (v/v) acetato hexano/etilo. La concentración de fracciones seleccionadas dan 10.0 g (76.3%) de viscoso, aceite de color canela.

10

**6-bencil-2,6-diazaspiro [4.4] nonan-1-one**

Níquel Raney (-2 g) se añadió a una solución de etilo 2-(2-nitroetilo)-1-bencilpirrolidina-2-carboxilato (6.00 g, 19.6 mmol) en etanol absoluto (200 mL) en una botella de hidrogenación. La mezcla fue agitada durante 12 horas bajo una atmósfera hidrogena (50 psi) en un aparato de hidrogenación Parr, filtrada a través de una plataforma de Celite y concentrado mediante evaporación rotatoria. El análisis GCMS indica que el producto de hidrogenación fue una mezcla de la amina primaria y el lactámico resultante de la ciclización de la amina sobre el éster. La mezcla se disolvió en tolueno (150 mL). Una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (~30 mg) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Tras la evaporación del tolueno, el residuo (ahora completamente lactámicos, por GCMS) cristalizado para dar 4.20 g (93.1%) de sólido color canela (mp  $152-153^{\circ}\text{C}$ ).

15

**1-bencil-1,7-diazaspiro [4.4] nonano**

Hidruro de litio y aluminio (1.98 g, 52.2 mmol) se añadió en porciones, en argón, a una solución enfriada en un baño de hielo de 6-bencil-2,6-diazaspiro[4.4]nonan-1-one (4.00 g, 17.4 mmol) en seco THF (100 mL). El embudo de adición fue reemplazado por un condensador de reflujo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  y tratado gota a gota (atención: la reacción exotérmica) con 10 M de hidróxido de sodio acuoso hasta que la evolución del hidrogeno ceso los aluminatos de sales fueron granulares. La mezcla se removió 1 hora a  $0^{\circ}\text{C}$  y se filtro a través de Celite. Los filtrado fue secado ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y concentrado, dejando 3.60 g (95.7%) de viscosidad, de liquido incoloro.

25

**1-bencil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

Una mezcla de 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (2.00 g, 9.26 mmol), 3-bromopiridina (1.38 g, 8.73 mmol), terc-butóxido de potasio (2.50 g, 22.3 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0.318 g, 0.347 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.324 g, 0.520 mmol) y tolueno seco (50 mL) fue colocado en un tubo de presión de argón. La mezcla fue removida y calentada a 90°C (temperatura de baño) durante 24 horas y enfriada. Agua (20 mL) fue añadido y la mezcla fue extraída con etilo acetato (6 x 25mL). Los extractos fueron secados (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y concentrados. Cromatografía de columna del residuo en gel de sílice Merck 60 (mallas 70-230), con 6:4 (v/v) cloroforma/acetona, da 1.80 g (66.2%) de aceite marrón claro, después de la concentración de fracciones seleccionadas.

10

### **7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano dihidrocloruro**

El ácido hidroclicórico acuoso (0.5 mL de 12M) y 10%de paladio en carbono (0.100 g) se añadió a una solución de 1-bencil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (1.0 g, 3.41 mmol) en metanol (30 mL). La mezcla se agito bajo una atmósfera de hidrogeno (50 psi) en un aparato de hidrogenación Parr durante 24 horas y filtrada a través de Celite. Lo filtrado fue concentrado mediante evaporación rotatoria y columna de cromatografía sobre gel de sílice Merck 60 (mallas 70-230). La elusión con 0.01:1:9 (v/v) acuosa de amoniaco/metanol/cloroformo, y la concentración de fracciones seleccionadas, dan 0.650 g (93.8%) de viscoso, aceite color canela. Una porción (300 mg, 1.48 mmol) de este material fue tratado con ácido hidroclicórico acuoso (2 mL). El agua se retiro de forma azeotrópica mediante tratamiento de repetido con pequeños volúmenes de etanol (~ 5 mL) y evaporación rotatoria. El solido resultante fue recristalizado de isopropanol caliente para dar 360 mg (88.2%) de cristales de color canela fina.

20

### **Ejemplo 2**

La muestra 2 es 1-(3-piridil)-1,7-diaza-spiro[4.4]nonano dihidrocloruro, que se preparo según las siguientes técnicas:

### **Terc-butil 6-bencil-2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato**

Di-t-butil bicarbonato (1045 g, 6.64 mmol) se añadió a una solución de 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (1.30 g, 6.01 mmol) y trietilamina (1 mL) en diclorometano (25 mL), y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y ese extrae con cloroformo (4 x 25 mL). Los extractos fueron secados (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y concentrado mediante evaporación rotatoria. El residuo se cromatografía de columna sobre gel de sílice Merck 60 (mallas 70-230), elusión con, para dar 1.85 g (97.4%) de viscoso, aceite incoloro, después de la concentración de fracciones seleccionadas.

35

**Terc-butil 2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato**

Una solución de t-butil 6-bencil-2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato (1.70 g, 5.37 mmol) en metanol (30 mL) fue mezclado con 10% de paladio sobre carbono (50 mg). La mezcla fue agitado en una atmósfera de hidrogeno (50 psi) en un aparato de hidrogenación Parr durante 8 horas y filtrado a través de Celite. Los filtrado se concentro mediante evaporación rotatoria y el tratamiento de alto vació, dejando 1.26 g de viscoso, aceite marrón claro (>100%), el cual fue de pureza suficiente para ser usado en la reacción posterior.

**10 Terc-butil 6-(3-piridil)-2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato**

Una mezcla de terc-butil 2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato (1.00 g, -4.4 mmol), 3-bromopiridina (0.736 g, 4.66 mmol), terc-butóxido de potasio (1.22 g, 10.9 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0.155 g, 0.169 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0.158 g, 0.254 mmol) y tolueno seco (25 mL) se colocó en un tubo de presión en argón. La mezcla fue removida y calentada a 180°C (temperatura de baño) durante 8 horas y enfriada. El análisis de capa fina indico que la muy poca conversión había tenido lugar. Una segunda carga, igual en cantidad a la primera, de todos los reactivos excepto el terc-butil 2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato fue añadido a un tubo de presión y el tubo se retorno al baño por otras 8 horas. Una vez mas la reacción relativamente poca parecía que se había producido, así que una tercera carga de reactivos fue añadido y el calentado (a 180°C) fue continuo por un tercer periodo de 8 horas. Agua (20 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (6 x 25 mL). Los extractos fueron secados (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y concentrados. Cromatografía de columna del residuo sobre gel de sílice Merck 60 (mallas 70-230), con 6:4 (v/v) cloroformo/acetona, da 150 mg (~11 %) de aceite marrón claro, después de la concentración de fracciones seleccionadas.

**1-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano dihidrocloruro**

Una solución de terc-butil 6-(3-piridil)-2,6-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato (100 mg, 0.330 mmol) en diclorometano (5 mL) fue removido rápidamente con 1 mL de 12 M de ácido clorhídrico a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el cual la mezcla bifásica se convirtió en monofásica. El diclorometano se evaporo, y el residuo fue disuelto en agua (3 mL) e hizo muy basicos (pH 9) con carbonato de potasio. La mezcla fue saturada con cloruro de sodio y extraido con cloroformo (4x10 mL). Los extractos fueron secados (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y concentrados, primero mediante evaporación rotatoria y luego mediante tratamiento de alto vació. El aceite viscoso de color marrón cuyo resultado fue de 98% de pureza por GCMS y pesado 50 mg (73%). Una muestra de esta base libre (40 mg, 0.20 mmol) se disuelve en 10

gotas de 12 M de ácido clorhídrico. El agua fue removida de forma azeotrópica por tratamiento repetido con pequeños volúmenes de etanol (~ 5 mL) y evaporación rotatoria. El sólido resultante se recristalizó de isopropanol caliente para dar 40 mg (72%) de cristales de color canela fina (mp 170-175°C).

#### 5 Ejemplo 3

La muestra 3 es 1-metil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano, que se preparó según las siguientes técnicas:

#### **1-metil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

10 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (30 mg, 0.15 mmol) se disolvió en 98% de ácido fórmico (0.5 mL) y formaldehído (1 mL, 28% de solución acuosa). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, basificada con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 9-10 y extraído con cloroformo (4 x 3 mL). Los extractos de cloroformo combinados fueron secados (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtrado y concentrado en un  
15 evaporador rotatorio para proporcionar 30 mg del compuesto deseado (93.6%) como líquido marrón claro.

#### Ejemplo 4

La muestra 4 es 1-metil-7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano, que se preparó según las siguientes técnicas:

20

#### **5-bromo-3-etoxipiridina**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, sodio (4.60 g, 200 mmol) se añadió a etanol absoluto (100 mL) a 0-5°C, y la mezcla removida fue permitida para calentarse a temperatura ambiente  
25 durante 18 horas. A la solución resultante se le añadió 3,5-dibromopiridina (31.5 g, 133 mmol), seguido por DMF (100 mL). La mezcla fue calentada a 70°C durante 48 horas. La mezcla de color marrón fue enfriada, vertida en agua (600 mL), y extraída con éter (3 x 500 mL). Los extractos de éter combinados fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados, y concentrados por evaporación rotatoria. Purificación por destilación al vacío que ofrece 22.85 g (85.0%) de un  
30 aceite, bp 89-90°C a 2.8 mm Hg (lit. bp 111°C a 5 mm Hg, ver K. Clarke, et al., J. Chem. Soc. 1885 (1960)).

#### **1-bencil-7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

35 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (500.0 mg, 2.4 mmol) se disolvió en tolueno seco (15 mL) en un matraz aforado de 50 mL de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. El nitrógeno se burbujea a través de la solución en una corriente lenta. A la solución removida se añadió 3-bromo-5-etoxipiridina (513.8 mg, 2.55 mmol), terc-butóxido de potasio (1039.0 mg,

9.26 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (86.4 mg, 0.14 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (63.6 mg, 0.06 mmol), mientras continua la purga con nitrógeno. El flujo de nitrógeno fue discontinuo y el matraz fue sellado y calentado a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió y el solvente fue eliminado por evaporación rotatoria. El residuo resultante fue suspendido en bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y extraído con cloroformo (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado, y concentrado mediante evaporación rotatoria a una masa oscura de grosor. La purificación por columna cromatografica, usando metanol/cloroformo (2:98, v/v) como el eluyente, da 0.54 g del compuesto deseado como un liquido viscoso de color marrón claro (69%).

#### **7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

A una solución de 1-bencil-7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro [4.4]nonano (540 mg, 1.6 mmol) en etanol (25 mL) en una botella de presión se añadió HCl concentrado (1 mL) y un catalizador Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>, 20% sobre carbono, 50 mg). La solución fue agitada bajo 50 psi de gas de hidrogeno durante 8 horas. El catalizador fue removido por filtración a través de Celite, y la torta de filtro se lavo con etanol (20 mL). El solvente fue removido por evaporación rotatoria, y el residuo fue basificado con bicarbonato de sodio acuosa saturada a pH 8-9. Cloruro de sodio solidó (2 g) se añadió, y la mezcla fue extraída con cloroformo (4 x 20 mL). Los extractos cloroformo combinados fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado y concentrado mediante evaporación rotatoria para proporcionar 360.7 mg del compuesto deseado como un liquido viscoso de color marrón claro (91.1%).

#### **1-metil-7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

A una solución agitada de 7-(5-etoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (360. mg, 1.4 mmol) en 37% de solución acuosa de formaldehído (4 mL) se añadió 98% de ácido formico (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, luego basificada con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 8-9 y extraído con cloroformo (4 x 15 mL). Los extractos de cloroformo combinados fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado y concentrado mediante evaporación rotatoria para proporcionar un liquido viscoso de color marrón. Se destilo usando un aparato Kugelrohr (2mm, 180°C) para dar un jarabe muy ligero de color crema (340 mg, 89.3%)

#### **Ejemplo 5**

La muestra 5 es 1-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano, que preparado según las siguientes técnicas:

**3-bromo-5-fenoxipiridina**

Hidruro de sodio (1.35 g de 80% en aceite mineral, 45.0 mmol) se añadió a una solución agitada de fenol (4.26 g, 45.3 mmol) en DMF (30 mL) a 0°C, bajo nitrógeno. La mezcla fue  
 5 removida a temperatura ambiente durante 3 horas, tratada con 3,5-dibromopiridina (4.0 g, 16.9 mmol) y calentada a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, vertido en una mezcla de agua (100 mL) y 5 M de hidróxido de sodio (10 mL), y extraído con éter (3 x 60 mL). Los extractos de éter combinados fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
 10 filtrados, y evaporados por rotación a un semi-sólido amarillo pálido (4.9 g). Se cromatografió sobre el gel de sílice (200 g) de columna con hexano/etilo acetato/cloroformo (8:1:1, v/v) como eluente para dar 2.86 g (68% de rendimiento) de un aceite incoloro.

**1-bencil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

15 1-bencil-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (500.0 mg, 2.4 mmol) se disolvió en tolueno seco (15 mL) en un matraz de 50 mL de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. El nitrógeno fue burbujeado a través de la solución en una corriente lenta. A la solución agitada se añadió 3-bromo-5-fenoxipiridina (636.8 mg, 2.55 mmol), terc-butóxido de potasio (1039.0 mg, 9.26 mmol),  
 20 rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (86.4 mg, 0.14 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (63.6 mg, 0.06 mmol), mientras continua la purga con nitrógeno. El flujo de nitrógeno se discontinuó y el matraz fue sellado y calentado a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió y el solvente fue removido mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante fue suspendido en bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y extraído con cloroformo (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron  
 25 secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado, concentrado por evaporación rotatoria a una masa oscura gruesa. Se purificó por cromatografía de columna, usando metanol/cloroformo (2:98, v/v) como el eluente, para proporcionar 0.70 g del compuesto deseado como un líquido viscoso de color marrón claro (78.6%).

**7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

A una solución de 1-bencil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (690 mg, 1.79 mmol) en etanol (25 mL) en una botella de presión se añadió HCL concentrado (1 mL) y el catalizador de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>, 20% sobre carbono, 50 mg). La solución fue agitada sobre 50 psi de  
 35 gas de hidrogeno durante 8 horas. Los catalizadores se eliminaron por filtración a través de Celite, y la torta de filtro se lavo con etanol (20 mL). El solvente fue removido por evaporación rotatoria, y el residuo fue basificado con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 8-9. Cloruro de sodio sólido (2 g) se añadió, y la solución fue extraída con cloroformo (4 x 20 mL).

Los extractos de cloroformo combinados fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrado y concentrado mediante evaporación rotatoria para proporcionar 490 mg del compuesto deseado como un liquido viscoso de color marrón claro (92.7%).

#### 5 **1-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

A una solución agitada de 7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (420 mg, 1.42 mmol) en 37% de solución acuosa de formaldehído (5 mL) se añadió 98% de ácido formico (3 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego basificada con bicarbonato de sodio acuosa saturada a pH 8-9 y extraída con cloroformo (4 x 15 mL). Los extractos de cloroformo combinados fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrado y concentrado mediante evaporación rotatoria para proporcionar un liquido viscoso de color marrón grueso. Esto se destilo usando un aparato Kugelrohr (2mm, 180°C) para dar un jarabe de color crema muy pálido (400 mg, 90.9%).

15

#### **1-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano dihidrocloruro**

1-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (200 mg, 0.65 mmol) se disolvió en HCl concentrado (1 mL) y sonificado durante 5 minutos. El exceso de ácido y agua se removieron mediante evaporación azeotrópica repetida con pequeñas porciones de etanol. Se obtuvo un solidó de color amarillo pálido. El solidó se disolvió en la cantidad mínima de etanol absoluto (~1 mL), y luego se añadió éter gota a gota hasta que la solución se convirtió en opaco. Enfriado en la frigorífico durante la noche produjo cristales de color crema, que se filtraron, lavados con éter y secados en una estufa de vacío para resistir 210 mg (85.4%) de sal hidrocloreuro puro, m.p. 180-191°C.

25

Ejemplos 12 y 13

Las muestras 12 y 13 son (+) y (-) 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano respectivamente, que se prepararon según las siguientes técnicas:

30

#### **Diastereomeric 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano amidas S-prolina**

Triethylamine (6.0 mL, 43 mmol) y clorofosfato difenil (4.0 mL, 19 mmol) fueron agregados, en tal orden, a una suspensión agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-S-prolina (4.67 g, 21.7 mmol) en diclorometano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 1.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue tratada con una solución de 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (4.40 g, 21.6 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla fue removida 3 días a temperatura ambiente. Una solución de hidróxido de sodio (30 mL de 5 M)

35



fue añadido. Después de agitarse una hora adicional, la mezcla fue vertida en un embudo de separación con cloroformo (30 mL) y agua (30 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente, y las capas se separaron. La capa orgánica y un 30 mL de extracto de cloroformo de la capa acuosa fueron combinados, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrados mediante evaporación rotatoria. El residuo (7.2 g) se disolvió en diclorometano (100 mL) y combinado con ácido trifluoroacético (50 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron, primero mediante evaporación rotatoria y luego sobre la bomba de vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, usando 10% de acetonitrilo, 0.1% de ácido trifluoroacético en agua como eluyente. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y concentradas, dejando 3.13 g (79% de resistencia) del diastereomero que libera a 11.4 minutos y 2.90 g (74% de resistencia) del diastereomero que libera a 13.2 minutos, ambos como espumas blancas (presumiblemente sales mono trifluoroacetato).

#### **(+) y (-) 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano**

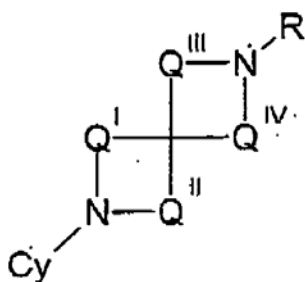
Cada uno de las dos amidas S-prolina diastereoméricas fue disuelta en diclorometano (50 mL) y trietilamina (2-3 mL), y luego combinado con fenilisotiocianato (1.73 g, 12.8 mmol para el diastereomero de liberación anterior y 1.57 g, 11.6 mmol para el diastereomero de liberación posterior). Las dos reacciones fueron agitadas a temperatura ambiente durante 16 horas, a cuyo punto la cromatografía de capa fina indicó que las reacciones fueron completadas. Las mezclas se concentraron mediante evaporación rotatoria, y cada uno de los residuos se recoge en diclorometano (10 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (10 mL). Estas reacciones se mantuvieron a 50°C durante 16 horas y se concentraron a sequedad. Cromatografía de columna sobre gel sílice con 80:20:2 cloroformo/metanol/amonio dan 620 mg (derivado del diastereomero de liberación anterior, 40.5% de resistencia) y 720 mg (derivado del diastereomero de liberación posterior, 50.7% e resistencia), como aceites de color marrón claro. El análisis de quiral HPLC se realizó en una columna Chiralcel OD®, usando 7:3 hexano/etanol. El isómero derivado del diastereomero de liberación anterior tuvo el mayor tiempo de retención sobre la columna quiral (10.9 min); el derivado del isomero de liberación posterior muestra un tiempo de retención de 8.7 minutos sobre la columna quiral. Las muestras fueron enantiómericamente puras dentro de los límites de detección (~2%).

Después de haber descrito la materia de la presente invención, debe ser aparente que muchas modificaciones, sustituciones, y variaciones de la presente invención son posibles a la luz de la misma. Es para entenderse que la presente invención puede ser practicada distinta de lo específicamente descrito. Tales modificaciones, sustituciones y variaciones están destinadas a ser en el ámbito de la presente solicitud.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente formula:

Formula 1



5

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

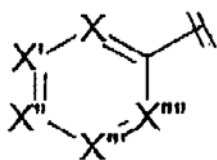
donde  $Q^I$  es  $(CZ_2)_u$ ,  $Q^{II}$  es  $(CZ_2)_v$ ,  $Q^{III}$  es  $(CZ_2)_w$ , y  $Q^{IV}$  es  $(CZ_2)_x$

u, v, w y x son individualmente 0, 1, 2, 3 o 4, preferible 0, 1, 2 o 3 y son seleccionados de modo que el anillo diazaspírocíclico del compuesto de la Formula 1 contiene 7, 8 o 9 miembros,

10 R es hidrogeno, alquilo inferior, acil, alcoxicarbonil o ariloxicarbonil,

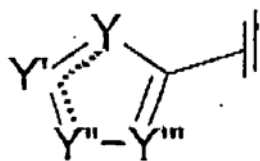
Z es, individualmente, seleccionado del grupo consistente de hidrogeno, alquilo inferior y aril;

Cy es un anillo hétéreoaromático de seis miembros de la formula:



15 donde cada uno de X, X', X'', X''' y X'''' es individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a oxígeno o carbono unido a especies sustituyentes, donde no mas de tres de X, X', X'', X''' y X'''' son nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno,

o Cy es un anillo hétéreoaromático de cinco miembros de la formula:



20 donde Y y Y'' son individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a una especie sustituyente, oxígeno, azufre o carbono unido a una especie sustituyente y Y' y Y''' son nitrógeno o carbono unido a una especie sustituyente,

- donde "especies sustituyentes" son, individualmente, seleccionadas del grupo consistente de hidrogeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, h terociclicil, h terociclicil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, aril, aril sustituido, alquiloaril, alquiloaril sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, halo, --OR', -NR'R'', -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>R', -SR', -N<sub>3</sub>, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')<sub>r</sub>C(=O)R', -O(CR'R'')<sub>r</sub>NR''C(=O)R', -O(CR'R'')<sub>r</sub>NR''SO<sub>2</sub>R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', y -NR'SO<sub>2</sub>R'', donde R' y R'' son individualmente hidrogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, cicloalquilo, h terociclicil, aril, o arilalquilo, y r es un integro de 1 a 6, o R' y R'' pueden combinarse para formar una funcionalidad ciclica,
- 10 donde el termino "sustituido" como se aplica a alquilo, cicloalquilo, alquenil, heterociclicil, alquiloaril y arilalquilo se refiere a los sustituyentes descritos anteriormente, comenzando con halo y terminando con -NR'SO<sub>2</sub>R'', y
- 15 donde las lineas discontinuas indican que las uniones (entre Y y Y' y entre Y' y Y'') pueden ser tanto uniones simples o dobles, con la salvedad de que cuando la unión entre Y y Y' es un unión simple, la unión entre Y' y Y'' debe ser una unión doble y viceversa, donde Y o Y'' es oxigeno o sulfuro, solo uno de Y y Y'' es tanto oxigeno o sulfuro, y al menos uno de Y, Y', Y'' y Y''' deben ser oxigeno, sulfuro, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente.
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde solo uno o dos de X, X', X'', X''' y X'''' son nitrógeno o nitrógeno unido a oxigeno.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde no mas de uno de X, X', X'', X''' y X'''' son nitrógeno unido a oxigeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde X''' es nitrógeno o nitrógeno unido a oxigeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde tanto X' y X'' son nitrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde X, X'' y X'''' son carbono unido a una especie
- 25 sustituyente.
7. El compuesto de la reivindicación 6, donde la especie sustituyente en X, X'' y X'''' son hidrogeno.
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde X''' es carbono unido a una especie sustituyente y X y X' son nitrógeno, o X' es carbono unido a una especie sustituyente y X y X''' son
- 30 nitrógeno.
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde no mas de tres de Y, Y', Y'' y Y''' son oxigeno, sulfuro, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente.
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde entre uno y tres de Y, Y', Y'' y Y''' son nitrógeno.
11. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de una cualquiera de las
- 35 reivindicaciones 1 a 10.
12. Uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC asociado con la liberación de neurotransmisores mediada por receptores nicotínicos.

- 13.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC asociado con la liberación de neurotransmisores mediada por receptores nicotínicos.
- 14.** El uso de la reivindicación 12 o el compuesto de la reivindicación 13, donde el trastorno del SNC es seleccionado del grupo que consiste de la demencia pre-senil (inicio temprano del Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia Body Lewy, demencia por VIH, múltiples infartos cerebrales. Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, depresión, deterioro cognitivo leve, dislexia, esquizofrenia y el síndrome de Tourette.
- 15.** El uso de la reivindicación 12 o del compuesto de la reivindicación 13, donde el compuesto o medicamento es para administrar el compuesto a una dosis efectiva en el tratamiento o prevención del trastorno del SNC pero a una dosis que no produce cantidades apreciables de efectos secundarios asociados con la estimulación de los músculos o de los receptores ganglionares.
- 16.** El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para provocar analgesia, reducción de la inflamación, tratar la colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tratar enfermedades neurodegenerativas, y/o tratar convulsiones.
- 17.** El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 10 para uso en provocar analgesia, reducción de la inflamación, tratamiento de la colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y/o tratamiento de convulsiones.
- 18.** El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de bacterias, hongos y/o infecciones virales, y/o los efectos de las toxinas producidas por estas infecciones.
- 19.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso en el tratamiento de bacterias, hongos y/o infecciones virales, y/o los efectos de toxinas producidas por tales infecciones.
- 20.** El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis, colangitis aguda, estomatitis aftosa, artritis, enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, caquexia secundaria a la infección, enfermedades y trastornos genéticos, y/o trastornos autoinmunes.
- 21.** El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 10 para el uso en al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis, colangitis aguda, estomatitis aftosa, artritis, enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, caquexia secundaria a la infección, enfermedades y trastornos genéticos, y/o trastornos autoinmunes.

cualquiera de las reivindicaciones 1 a

10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

**23.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

5 **24.** El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para la provocación de analgesia.

**25.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en la provocación de analgesia.

**26.** Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:

10

7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

15 7-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-metoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

20 7-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-(4-hidroxifenoxi)-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(5-etinil-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

7-(6-cloro-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

25 7-(6-metoxi-3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

30 1-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-metil-7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

35 1-metil-7-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-metil-7-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-metil-7-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

1-metil-7-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano

ES 2 371 014 T3

- 1-metil-7-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(5-metoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 5 1-metil-7-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(5-(4-idroksifenoksi)-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(5-etinil-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 1-metil-7-(6-cloro-3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 10 1-metil-7-(6-metoxi-3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(5-pirimidinil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano  
 7-metil-1-(5-isoxazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(5-isotiazolil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 15 7-metil-1-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(2-pirazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 7-metil-1-(3-piridazinil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 20 2-(5-pirimidinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-isoxazolil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-isotiazolil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-(1,2,4-oxadiazol)il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(2-(1,3,4-oxadiazol)il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 25 2-(2-pirazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(3-piridazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-metoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-ciclopentiloxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-fenoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 30 2-(5-(4-idroksifenoksi)-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(5-etinil-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(6-cloro-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-metil-7-(3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 35 2-metil-7-(5-metoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 2-metil-7-(5-fenoxi-3-piridil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano  
 6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,4]octano  
 1-metil-6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,4]octano

2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,4]octano

5-metil-2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,4]octano

6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano

1-metil-6-(3-piridil)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano

5 2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,5]nonano

5-metil-2-(3-piridil)-2,5-diazaspiro[3,5]nonano y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

**27.** Un compuesto de la reivindicación 26, donde el compuesto es 7-(3-piridil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano.

10 **28.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 26 o 27.

**29.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 26 o 27 para su uso en medicina.

15 **30.** El uso de un compuesto de la reivindicación 26 o 27 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC asociado con la liberación de neurotransmisores mediados por receptores nicotínicos.

**31.** El compuesto de la reivindicación 26 o 27 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC asociado con la liberación de neurotransmisores mediados por receptores nicotínicos.

20 **32.** El uso de un compuesto de la reivindicación 26 o 27 en la fabricación de un medicamento para la provocación de analgesia, reducción de inflamación, tratamiento de colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y/o el tratamiento de convulsiones.

25 **33.** El compuesto de la reivindicación 26 o 27 para su uso en la provocación de analgesia reducción de inflamación, tratamiento de colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y/o el tratamiento de convulsiones.

30 **34.** El uso de un compuesto de la reivindicación 26 o 27 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de bacterias, hongos y/o infecciones virales, y/o los efectos de las toxinas producidas por tales infecciones.

**35.** El compuesto de la reivindicación 26 o 27 para el uso en el tratamiento de bacterias, hongos y/o infecciones virales, y/o los efectos de las toxinas producidas por tales infecciones.

35 **36.** El uso de un compuesto de la reivindicación 26 o 27 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis, colangitis aguda, estomatitis aftosa, artritis, enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, caquexia secundaria a la infección, enfermedades y trastornos genéticos, y/o trastornos autoinmunes.

**37.** El compuesto de la reivindicación 26 o 27 para el uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis, colangitis aguda, estomatitis aftosa, artritis, enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, caquexia secundaria a la infección, enfermedades y trastornos genéticos, y/o trastornos autoinmunes.

5

10

15

20

25

30

35



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tomado gran cuidado al recopilar las referencias, los errores, no pueden excluirse errores u omisiones y la

5 OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

**Documentos de Patentes citados en la descripción**

- WO 9408992 A [0003] [0087]
- WO 9631475 A [0003] [0087]
- WO 9640682 A [0003]
- 10 • US 5583140 A, Bencherif [0003] [0087]
- US 5597919 A, Dull [0003] [0033] [0087] [0101] [0103] [0105] [0106]
- US 5604231 A, Smith [0003] [0076] [0087]
- US 5852041 A, Cosford [0003]
- US 51871166 B, Kikuchi [0004]
- 15 • US 5672601 B, Cignarella [0004]
- WO 9921834 A [0004]
- WO 9740049 A [0004]
- GB 2295387 A [0004]
- EP 297858 A [0004]
- 20 • US 6022868 A, Olesen [0025]
- US 5616716 A, Dull [0033]
- US 5663356 A, Ruecroft [0033]
- EP 90117078 A [0051]
- EP 0417631 A [0051]
- 25 • EP 0360390 A [0054]
- US 5733912 A [0054] [0058]
- EP 360390 A [0058]
- US 4922901 A, Brooks [0073]
- WO 9825619 A [0091]

**30 Literatura no de Patentes citada en la descripción**

- Pullan et al. N. Engl. J. Med., 1994, vol. 330, 811-815 [0002]
- Sjak-shie et al. Brain Res., 1993, vol. 624, 295 [0002]
- Rowell et al. J. Neurochem., 1984, vol. 43, 1593 [0002]
- Rapier et al. J. Neurochem., 1988, vol. 50, 1123 [0002]
- 35 • Sandor et al. Brain Res., 1991, vol. 567, 313 [0002]
- Vizi. Br. J. Pharmacol., 1973, vol. 47, 765 [0002]
- Hall et al. Biochem. Pharmacol., 1972, vol. 21, 1829 [0002]
- Hery et al. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1977, vol. 296, 91 [0002]
- Toth et al. Neurochem Res., 1992, vol. 17, 265 [0002]
- 40 • Brioni et al., Adv. Pharmacol., 1997, vol. 37, 153 [0002]
- Sanberg et al. Pharmacol. Biochem. & Behavior, 1993, vol. 46, 303 [0002]
- Harsing et al. J. Neurochem., 1993, vol. 59, 48 [0002]
- Hughes. Proceedings from Intl. Symp. Nic., 1994, S40 [0002]
- Decina et al. Biol. Psychiatry, 1990, vol. 28, 502 [0002]
- 45 • Wagner et al. Pharmacopsychiatry, 1988, vol. 21, 301 [0002]
- Pomerleau et al. Addictive Behaviors, 1984, vol. 9, 265 [0002]
- Onaivi et al. Life Sci., 1994, vol. 54 (3), 193 [0002]
- Tripathi et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, vol. 221, 91 [0002]
- Hamon. Trends in Pharmacol. Res., 1994, vol. 15, 36 [0002]
- 50 • Williams et al. Drug News Perspec, 1994, vol. 7 (4), 205 [0003] [0087]
- Arneric et al. CNS Drug Rev., 1995, vol. 1 (1), 1 [0003] [0087]
- Arneric et al. Exp. Opin. Invest. Drugs, 1996, vol. 5 (1), 79 [0003] [0087]

- **Bencherif et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, vol. 279, 1413 [0003]
- **Lippiello et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, vol. 279, 1422 [0003]
- **Damaj et al.** Neuroscience, 1997 [0003]
- J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, vol. 291, 390 [0003]
- 5 • **Chiari et al.** Anesthesiology, 1999, vol. 91, 1447 [0003] [0087]
- **Lavand'homme ; Eisenbach.** Anesthesiology, 1999, vol. 91, 1455 [0003] [0087]
- **Holladay et al.** J. Med. ChemChem., 1997, vol. 40 (28), 4169 [0003] [0087]
- **Bannon et al.** Science, 1998, vol. 279, 77 [0003] [0087]
- **Cheng et al.** Biochem. Pharmacol., 1973, vol. 22, 3099 [0017] [0096] [0101]
- 10 • **Hansch et al.** J. Med. Chem., 1968, vol. 11, 1 [0019] [0102]
- **Hansch et al.** Chem. Rev., 1991, vol. 91, 165 [0027]
- **Gibson et al.** J. Med. Chem., 1996, vol. 39, 4065 [0030]
- **Buchwald et al.** J. Org. Chem., 1996, vol. 61, 7240 [0036]
- **Hartwig et al.** J. Org. Chem., 1999, vol. 64, 5575 [0036]
- 15 • **Old et al.** J. Am. Chem. Soc., 1998, vol. 120, 9722 [0036]
- **Zwart et al.** Recueil Trav. Chim. Pays-Bas, 1955, vol. 74, 1062 [0037]
- **Cosford et al.** J. Med. Chem., 1996, vol. 39, 3235 [0037]
- **Hoffman et al.** J. Med. Chem., 1993, vol. 36, 953 [0038]
- **Hughes.** Org. React. (N.Y.), 1992, vol. 42, 335 [0039]
- 20 • **Hughes.** Org. Prep. Proced. Int., 1996, vol. 28, 127 [0039]
- **Selnick et al.** Tet. Lett., 1993, vol. 34, 2043 [0041]
- Chemistry of Heterocyclic Compounds. Interscience Publishers, 1962, vol. 14, 3-5 [0043]
- **Lahti et al.** J. Med. Chem., 1999, vol. 42, 2227 [0043]
- **Comins et al.** J. Org. Chem., 1990, vol. 55, 69 [0045]
- 25 • **Hertog et al.** Recueil Trav. Chim. Pays-Bas, 1955, vol. 74, 1171 [0045]
- **Overman.** J. Am. Chem. Soc., 1985, vol. 107, 1698 [0051]
- Tet. Lett., 1985, vol. 25, 1635 [0051]
- **Culbertson et al.** J. Med. Chem., 1990, vol. 33, 2270 [0053] [0057]
- **Genin et al.** J. Org. Chem., 1993, vol. 58, 2334 [0054]
- 30 • **Hinds et al.** J. Med. Chem., 1991, vol. 34, 1777 [0054]
- **Kim et al.** J. Org. Chem., 1996, vol. 61, 3138 [0054] [0058]
- **Majer et al.** Coll. Czech. Chem. Comm., 1982, vol. 47, 950 [0056]
- **Overman et al.** J. Org. Chem., 1981, vol. 46, 2757 [0057]
- **Loefas et al.** J. Het. Chem., 1984, vol. 21, 583 [0058]
- 35 • **Ciblat et al.** Tet. Lett., 2001, vol. 42, 4815 [0060]
- **Islam ; Raphael.** J. Chem. Soc., 1955, 3151 [0060]
- **Lall et al.** J. Org. Chem., 2002, vol. 67, 1536 [0060]
- **Marchand et al.** Heterocycles, 1998, vol. 49, 149 [0060]
- **Wittekind et al.** J. Het. Chem., 1972, vol. 9, 11 [0061]
- 40 • **Helv. Chim. Acta,** 1977, vol. 60, 1650 [0062]
- **Smith et al.** J. Med. Chem., 1995, vol. 19, 3772 [0062]
- **Elliott et al.** Biorg. Med. Chem. Lett., 1998, vol. 8, 1851 [0062]
- **Zhu et al.** J. Org. Chem., 1993, vol. 58, 6451 [0063]
- **Beck et al.** Org. Synth., 1993, vol. 72, 62 [0066]
- 45 • **Wang; Germanas.** Synlett, 1999, vol. 33 [0066]
- **Genin ; Johnson.** J Amer. Chem. Soc., 1992, vol. 114, 8778 [0066]
- **Pedersen et al.** J. Org. Chem., 1993, vol. 58, 6966 [0068]
- **Berkowitz et al.** J. Org. Chem., 1995, vol. 60, 1233 [0068]
- **Reiter.** J. Org. Chem., 1987, vol. 52, 2714 [0069]
- 50 • **Holland et al.** J. Chem. Soc., 1965, 7277 [0069]
- **Avalos et al.** An. Quim., 1976, vol. 72, 922 [0069]
- **Bencherif et al.** J Pharmacol, Exp. Ther., 1996, vol. 279, 1413 [0087]
- **Lippiello et al.** J. Pharmacol, Exp. Ther., 1996, vol. 279, 1422 [0087]
- **Damaj et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, vol. 291, 390 [0087]
- 55 • Neuroscience, 1997 [0087]
- **Bencherif et al.** JPET, 1996, vol. 279, 1413-1421 [0104]
- **Ranganathan et al.** J. Org. Chem., 1980, vol. 45, 1185 [0110]