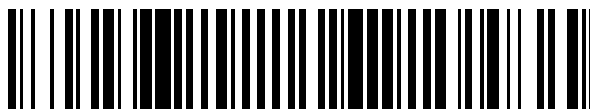


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 328**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2008 E 08761840 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2118104**

54 Título: **Derivados de azabicycloalcano, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

09.02.2007 FR 0700940

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

30.04.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BEN AYAD, OMAR;
LECLERC, ODILE;
LOCHEAD, ALISTAIR;
SAADY, MOURAD;
SLOWINSKI, FRANCK y
VACHE, JULIEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 328 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azabicycloalcano, su preparación y su aplicación en terapéutica

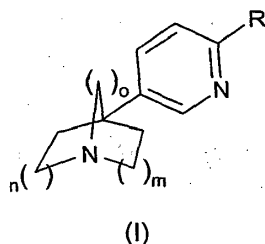
La presente invención se refiere a derivados de azabicycloalcano, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

5 El documento WO03/057697A describe derivados de 5-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[3.2.1]octano ligados de los receptores nicotínicos, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central.

Actualmente, existe una necesidad de encontrar y de desarrollar productos afines para los receptores nicotínicos.

La invención responde a este objetivo proponiendo compuestos nuevos, que presentan una afinidad por los receptores nicotínicos.

10 La presente invención tiene como objeto los compuestos que responden a la fórmula general (I):



en la que :

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

15 bien un grupo : hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O- ;

20 bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilen(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilen(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆),

estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

25 o representa 1 ó 2 ;

estando excluido el caso en el que n y o = 1 y m = 2 ;

estando excluidos los compuestos siguientes:

- 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 30 • 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano.

El 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano y 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano se describen en el documento WO95/03306A como compuestos artropodocidas.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios centros estereógenos, tal como por ejemplo uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en el estado de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

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

En el marco de la presente invención se entiende por:

- 10 • C_t-C_z en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 7 : una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_3 una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono ;
- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 15 • un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc.;
- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un alquileo: un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo(C_1-C_3) representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno ;
- 20 • un cicloalquilo : un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- un fluoroalquilo : un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
- un fluoroalcoxi: un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;
- 25 • un grupo heterocicloalquilo: un grupo cíclico de 3 a 7 eslabones que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N ; Como ejemplos de grupos heterocicloalquilo, se pueden citar los grupos pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo ;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;
- 30 • un grupo heteroarilo : un grupo cíclico parcialmente saturado o aromático de 5 a 15 eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S o N. Como ejemplo, se pueden citar los grupos indolilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, benzodioxolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dibenzofurilo, dibenzotienilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo.
- 35

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

40 bien un grupo hidroxilo ;

bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), fluoroalcoxi(C_1-C_6), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C_1-C_6) o dialquilamino(C_1-C_6), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquileo(C_1-C_6), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C_1-C_6), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

45 n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R representa

5 bien un átomo de halógeno, más particularmente un cloro ;

bien un grupo hidroxilo ;

10 bien un grupo heterocicloalquilo, más particularmente un grupo pirrolidinilo o piperazinilo, bien un grupo arilo, más particularmente un grupo fenilo o naftilo, bien un grupo heteroarilo, más particularmente un grupo pirazolilo, indolilo, piridinilo, benzofurilo, quinolinilo, benzotienilo, furilo, dibenzofurilo, pirrolilo, pirimidinilo, benzotriazolilo, dibenzotienilo, benzoxadiazolilo, tiazolilo o isoquinolinilo ; pudiendo estar este grupo
15 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, más particularmente con uno o dos grupos, elegidos entre los átomos de halógenos, más particularmente flúor, los grupos alquilo(C₁-C₆), más particularmente metilo, alcoxi(C₁-C₆), más particularmente metoxi, fluoroalquilo(C₁-C₆), más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi(C₁-C₆), más particularmente trifluorometoxi, dialquilamino(C₁-C₆), más particularmente
20 dimetilamino, heterocicloalquilo, más particularmente morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, arilo, más particularmente fenilo, arilo-alquilenilo(C₁-C₆), más particularmente bencilo, heteroarilo, más particularmente pirazolilo, arilo-O-, más particularmente fenoxi, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), más particularmente -C(O)-CH₃ ; estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

20 m representa 1 ó 2 ;

o representa 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención y del segundo subgrupo anterior, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

n y m y o = 1.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención y del segundo subgrupo anterior, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

n y m = 2 y o = 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- | | | |
|----|-----|--|
| 30 | 1. | 4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano |
| | 2. | 5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano |
| | 3. | 5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano |
| | 4. | 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol |
| | 5. | 5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano |
| 35 | 6. | 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]-1-metil-1H-indol |
| | 7. | 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2,4'-bipiridina |
| | 8. | 4-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano |
| | 9. | 4-[6-(1-benzofur-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano |
| | 10. | 5-[6-(1-benzofur-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano |
| 40 | 11. | 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2,4'-bipiridina |
| | 12. | 6-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina |
| | 13. | 4-[6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano |
| | 14. | 4-[6-(1-benzotien-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano |

	15.	5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol
	16.	4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	17.	4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	18.	4-{6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
5	19.	4-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	20.	5-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	21.	4-[6-(3-furil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	22.	4-(6-dibenzo[b,d]fur-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	23.	3-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina
10	24.	5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2,3'-bipiridina
	25.	4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	26.	5-[6-(1-benzotien-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	27.	4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	28.	4-[6-(1H-pirrol-3-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
15	29.	4-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	30.	5-(6-dibenzo[b,d]fur-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	31.	5-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	32.	6-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]quinolina
	33.	5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-1-metil-1H-indol
20	34.	5-[6-(1H-pirrol-3-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	35.	5-{6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	36.	5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	37.	4-(6-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	38.	4-[6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
25	39.	5-(6-bifenil-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	40.	5-[6-(3-furil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	41.	5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2,3'-bipiridina
	42.	5-{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	43.	5-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
30	44.	3-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]quinolina
	45.	4-(6-bifenil-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
	46.	8-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina
	47.	1-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	48.	5-(6-dibenzo[b,d]tien-2-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
35	49.	5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	50.	5-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
	51.	5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]-2,1,3-benzoxadiazol

	52.	4-[6-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	53.	4-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	54.	4-[6-(3-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	55.	4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
5	56.	4-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	57.	5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	58.	5-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	59.	5-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	60.	5-[6-(2-furil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
10	61.	5-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-3-il}-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	62.	4-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	63.	5-(6-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	64.	5-[6-(1-naftil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	65.	5-[6-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
15	66.	5-[6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	67.	5-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-2,1,3-benzoxadiazol
	68.	5-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	69.	5-[6-(2,5-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	70.	5-{6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
20	71.	5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-4'-metoxi-2,3'-bipiridina
	72.	4-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]isoquinolina
	73.	5-{6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	74.	5-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	75.	5-[6-(4-fenoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
25	76.	5-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	77.	5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-6'-pirrolidin-1-il-2,3'-bipiridina
	78.	4-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
	79.	5-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	80.	5-[6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
30	81.	5-{6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
	82.	3-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilaminofenilo
	83.	4-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]isoquinolina
	84.	5-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]isoquinolina
	85.	4-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
35	86.	4-{6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
	87.	5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)-4'-metoxi-2,3'-bipiridina
	88.	4-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

89. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]isoquinolina
90. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-6'-fluoro-2,3'-bipiridina
91. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2'-fluoro-2,3'-bipiridina
92. 4-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
- 5 93. 4-[6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
94. 4-[6-(2,5-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
95. 4-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
96. 4-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
97. 4-[6-(2-naftil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
- 10 98. 4-[6-(4-fenoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
99. 4-[6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
100. 5-[6-(2-naftil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
101. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2'-fluoro-2,3'-bipiridina
102. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-6'-fluoro-2,3'-bipiridina
- 15 103. 4-[6-(3-Trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
104. 5-[5-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-5-il)-piridin-2-il]-quinolina
105. 5-[6-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
106. 1-{3-[5-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-5-il)-piridin-2-il]-fenil}-etanona
107. 1-{3-[5-(1-Aza-biciclo[2.2.1]hept-4-il)-piridin-2-il]-fenil}-etanona
- 20 108. 4-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
109. 4-[6-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
110. 5-[5-(1-Aza-biciclo[2.2.1]hept-4-il)-piridin-2-il]-quinolina
111. 4-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
112. 4-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
- 25 113. 4-[6-(3-Pirazol-1-il-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se proporcionan en "Protective Groups in Organic Syntesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1991.

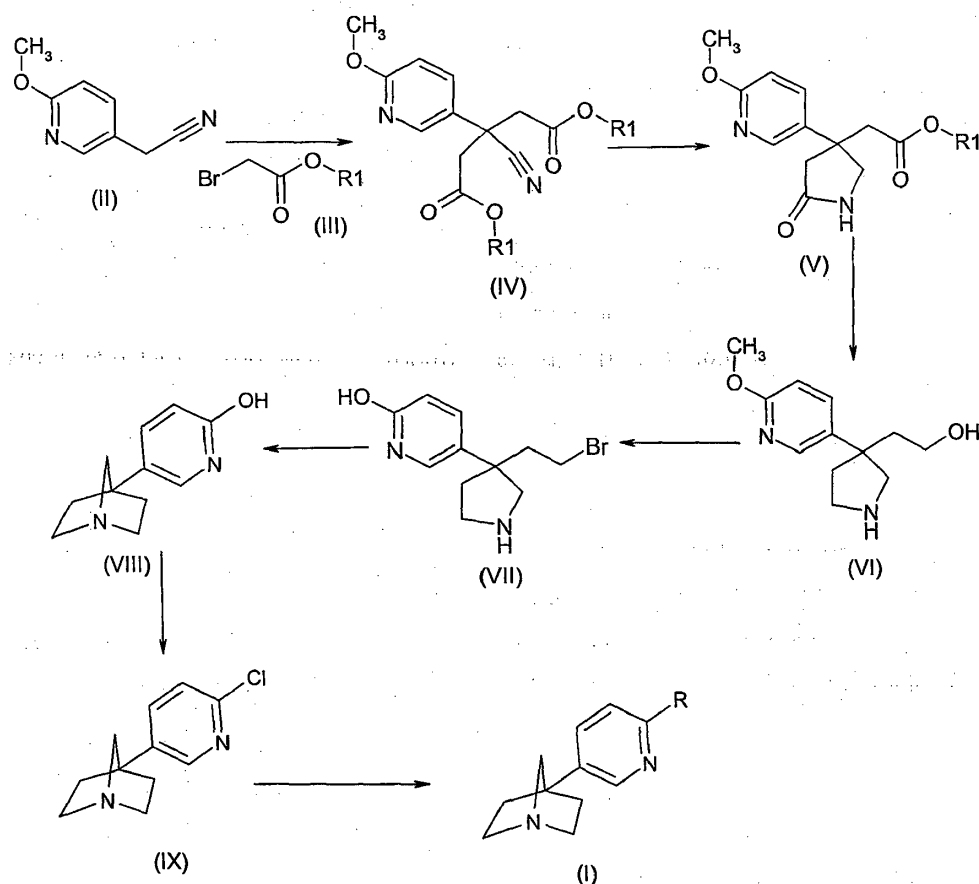
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Según la invención y en el caso en el que n y m o $= 1$, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) por el procedimiento ilustrado en el esquema 1 a continuación. Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II), con el bromuro de acetato de etilo de fórmula general (III), en el que R_1 representa un grupo alquilo (C_1 - C_4), en presencia de una base tal como el diisopropilamiduro de litio, para obtener un compuesto de fórmula general (IV). La hidrogenación de la función nitrilo bajo atmósfera de hidrógeno comprendida entre 1 y 5 atmósferas en presencia de un catalizador tal como por ejemplo el Níquel de Raney, proporciona un compuesto de fórmula general (V). El compuesto de fórmula general (V) se reduce con un reductor tal como por ejemplo el hidruro mixto de aluminio y de litio para dar lugar al compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) se transforma en compuesto de

fórmula (VII), por ejemplo en presencia de ácido bromhídrico concentrado. El compuesto de fórmula (VII) se pone a reaccionar en medio básico con una base tal como el carbonato de sodio para obtener un compuesto de fórmula (VIII). El tratamiento de este compuesto, por ejemplo con oxícloruro de fósforo, da lugar al compuesto de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (IX) según cualquier método conocido por el experto en la técnica, tal como por ejemplo :

- con un ácido borónico de fórmula $R-B(OH)_2$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetraquistrifenilfosfina paladio ;
- con un compuesto de fórmula R-H en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia o no de una base fuerte, por ejemplo el hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo la dimetilformamida o sin disolvente ;
- con un compuesto de fórmula R-H en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de una base, por ejemplo el terc-butanolato de sodio, de un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio(II) y de un ligando, por ejemplo el 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo ;
- con un derivado de estaño de fórmula $R-Sn[(CH_2)_3CH_3]_3$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, bis(trifenilfosfina)dichloropalladio ;
- con un compuesto de fórmula R-H en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de n-butil-litio, cloruro de zinc y un catalizador de paladio, por ejemplo la tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

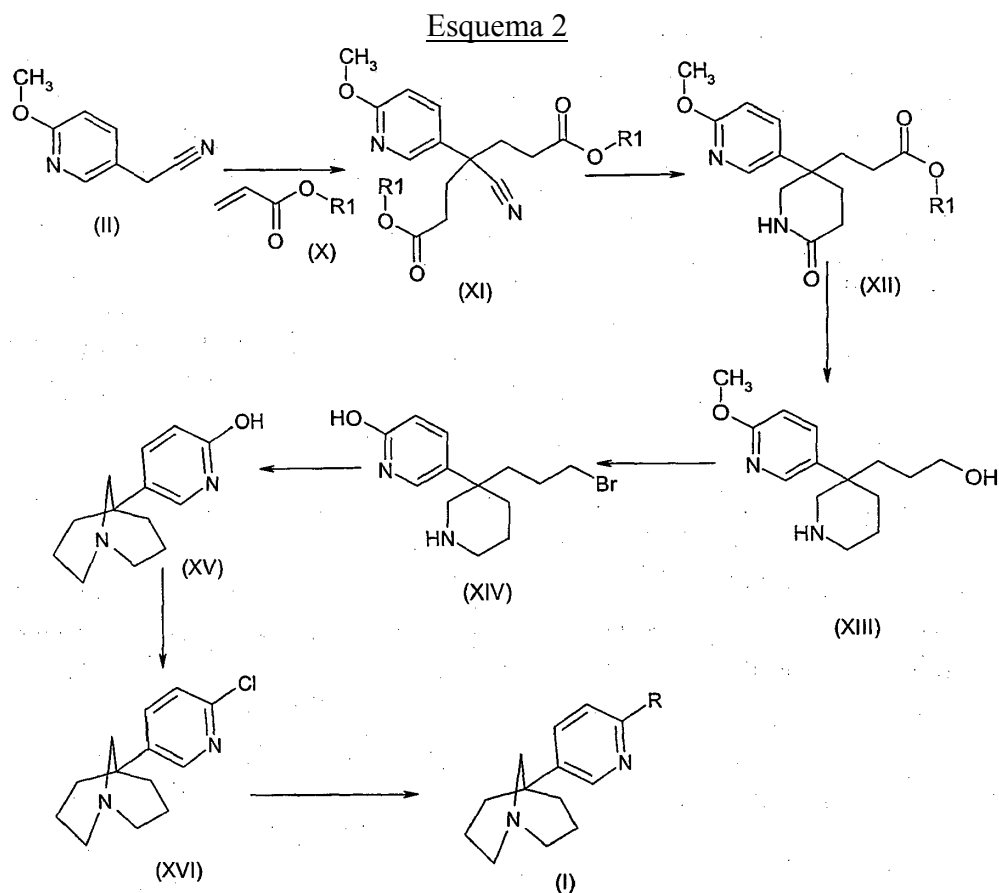
Esquema 1



Según la invención y en el caso en el que n y $m = 2$ y $o = 1$, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) por el procedimiento ilustrado en el esquema 2 a continuación.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II), con el acrilato de etilo de fórmula general (X), en la que R_1 representa un grupo alquilo (C_1-C_4), en presencia de una base tal como el tritón B, para obtener un compuesto de fórmula general (XI). El compuesto de fórmula general (I) se obtiene a partir de los intermedios (XII) a (XVI) según

etapas análogas a las que han permitido preparar los intermedios (V) a (IX) como se ha descrito anteriormente en el esquema 1.



5 El compuesto de fórmula (II) es accesible por métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo en el documento WO2004/111031.

En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula general (I) correspondientes a otros valores de n, m y o pueden obtenerse por adaptación de los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 2 según los métodos clásicos de síntesis de la química orgánica adaptables por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (III) a (XVI). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula general (I).

Principalmente, la invención tiene por objeto el intermedio (XVI).

15 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos que se proporcionan entre paréntesis en los títulos reflejan los proporcionados en la primera columna de la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 4)

20 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol

1.1 4-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)heptanodioato de dietilo

25 En un matraz de 250 ml se introducen 2,775g (18,73 mmoles) de (6-metoxi-piridin-3-il)-acetonitrilo (WO2004/111031) en 125 ml de acetonitrilo anhidro y bajo atmósfera de argón. Se añaden 0,87 ml (1,87 mmoles) de tritón B (40% en metanol), la mezcla de reacción se lleva a reflujo y se añaden gota a gota 20,40 ml (187,30 mmoles) de acrilato de etilo. El medio de reacción se agita a reflujo durante 48 horas, se enfría a temperatura

ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto así obtenido se vierte en una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1.

5 Se obtienen 7,981 g de producto en forma de un aceite naranja.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,18 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 4,00 (q, 4H); 3,87 (s, 3H); 2,55-1,97 (m, 8H); 1,14 (t, 6H).

1.2 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxopiperidin-3-il]propanoato de etilo

10 En un matraz de hidrogenación se introducen 1,999 g (5,74 mmoles) de 4-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)heptanodioato de dietilo, tal como se ha obtenido en la etapa 1.1, en disolución en 115 ml de alcohol etílico, en presencia de Níquel de Raney (0,1 eq.) al 50% en agua. Se agita el medio bajo aproximadamente 5 atmósferas de hidrógeno a 60°C durante 6 h, se filtra sobre tierra de diatomeas y se elimina el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,231 g del compuesto deseado en
15 forma de una cera amarilla.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,13 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,45 (br s ; 1H); 4,09 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,80-3,37 (AB, 2H) ; 2,52-1,88 (m, 8H); 1,21 (t, 3H).

1.3 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il]propan-1-ol

20 En un matraz de 250 ml, se introducen 2,321 g (7,58 mmoles) de 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxopiperidin-3-il]propanoato de etilo, obtenido en la etapa 1.2, en disolución en 128 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. Se añaden 2,876 g (75,8 mmoles) por partes de hidruro de aluminio y de litio y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Ésta última se hidroliza con una disolución acuosa saturada en sulfato de sodio, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las
25 proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,80 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,94 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,57 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,31 (t, 2H); 3,12-2,70 (AB, 2H) ; 2,65 (t, 2H); 2,11 (br s, 2H) ; 2,01-0,97 (m, 8H).

1.4 Hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropil)piperidin-3-il]piridin-2-ol

30 En un tubo sellado, se introducen 0,100 g (0,4 mmoles) de 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il]propan-1-ol, obtenido en la etapa 1.3, en disolución en 5 ml de ácido bromhídrico acuoso (disolución 48% másica). El medio de reacción se agita a 110 °C durante 12 horas. A continuación, esta disolución se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto resultante se disuelve en metanol y se evapora bajo presión reducida dos veces y se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar a 0,150 g del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

35 Punto de fusión : 230°C.

RMN ¹H (D₂O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,88 (dd, 1H); 7,51 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 3,65-3,27 (AB, 2H) ; 3,31 (t, 2H); 3,24-2,90 (m, 2H); 2,32-1,25 (m, 8H).

1.5 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol (Compuesto N°4)

40 En un matraz de 250 ml, se introducen 2,17 g (5,71 mmoles) de hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropil)piperidin-3-il]piridin-2-ol, obtenido en la etapa 1.4, en disolución en 114 ml de cloroformo y 40 ml de agua. Se añaden 3,94 g (28,54 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas. Ésta última se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte en una ampolla para decantar y se extrae dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto así obtenido se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar y de secar a 0,813 g del compuesto deseado en la forma de un polvo blanco.

45 Punto de fusión : 191-192°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,89 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,70-3,34 (m, 6H); 2,70-1,83 (m, 8H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 5)

5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano

En un tubo sellado, se introduce 1 g (4,59 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol, obtenido en el ejemplo 1, en disolución en 12,8 ml (137,7 mmoles) de oxloruro de fósforo y el conjunto se agita a 140°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte sobre 200 g de hielo triturado y se agita 15 minutos. A continuación, el medio se ajusta muy lentamente a pH 10 con una disolución de sosa concentrada. El conjunto se extrae dos veces con cloroformo, las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 461 mg del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 245-246°C.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,29 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,30-3,10 (m, 6H); 2,42-2,00 (m, 4H); 1,92-1,63 (m, 4H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 3)

Hidrocloruro (2 : 1) de 5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano

En un matraz de 100 ml, se introducen 0,055 g (0,23 mmoles) de 5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano, obtenido en el ejemplo 2, en disolución en 12 ml de una mezcla 1,2-dimetoxietano/agua 8/4. A continuación, se introducen sucesivamente bajo atmósfera de argón 0,106 g (0,58 mmoles) de ácido 3,4-dimetoxifenil borónico, 0,08 g (0,58 mmoles) de carbonato de potasio y 0,024 g (0,03 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II). Se calienta la mezcla a 110°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. El compuesto obtenido en forma de base (5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano) se transforma en hidrocloruro añadiendo dos equivalentes de ácido clorhídrico en disolución (5-6 N) en alcohol isopropílico. Se obtienen después de triturar con éter dietílico 0,035 g del producto esperado en forma de un polvo amarillo.

Punto de fusión : 235-236°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,57 (s, 1H) ; 7,84-7,50 (m, 4H); 7,01 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,77 (s, 3H) ; 3,30 (br s, 2H); 3,13-2,83 (m, 4H); 2,31-1,95 (m, 4H); 1,88-1,61 (m, 2H); 1,55-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 4 (compuesto N°15)

5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol

4.1 3-ciano-3-(6-metoxipiridin-3-il)pentanodioato de dietilo

En un matraz de tres bocas de 100 ml se introducen 10,12 ml (20,25 mmoles) de diisopropilamiduro de litio en 22 ml de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de argón a -78°C. Se añade 1,00 g (6,75 mmoles) de (6-metoxipiridin-3-il)-acetronitrilo (WO2004/111031) en disolución en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a 0°C y se agita a esta temperatura durante una hora. A continuación, el medio de reacción se enfría a -78°C y se añaden 2,25 ml (20,25 mmoles) de bromuro de acetato de etilo gota a gota. La mezcla resultante se vuelve a llevar lentamente a temperatura ambiente y se deja con agitación 12 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio y se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo en las proporciones 90/10.

Se obtienen 1,758 g de producto en forma de un aceite marrón.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,08 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 3,90 (q, 4H); 3,72 (s, 3H); 3,11-2,79 (AB, 4H); 0,97 (t, 6H).

4.2 [3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il]acetato de etilo

En un matraz de hidrogenación se introducen 2,990 g (9,33 mmoles) de 3-ciano-3-(6-metoxipiridin-3-il)pentanodioato de dietilo, tal como se ha obtenido en la etapa 4.1, en disolución en 186 ml de alcohol etílico, en presencia de Níquel de Raney (0,1 eq.) al 50% en agua. Se agita el medio bajo aproximadamente 5 atmósferas de hidrógeno a 60°C durante 6 h, se filtra sobre tierra de diatomeas y se elimina el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de

cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,5 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,93 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,52 (br s, 1H); 3,91 (q, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,84-3,57 (AB, 2H); 2,71 (t, 4H); 1,04 (t, 3H).

5 4.3 2-[3-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]etanol

En un matraz de 250 ml, se introducen 1,50 g (5,39 mmoles) de [3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il]acetato de etilo, obtenido en la etapa 4.2, en disolución en 90 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. Se añaden 2,046 g (53,90 mmoles) por partes de hidruro de aluminio y de litio y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Ésta última se hidroliza con una disolución acuosa saturada en sulfato de sodio, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 0,41 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,95 (d, 1H); 7,39 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,60-2,91 (m, 8H); 2,09 (t, 2H); 1,92-1,64 (m, 2H).

15 4.4 Hidrobromuro (1 : 1) de 5-[3-(2-bromoetil)pirrolidin-3-il]piridin-2-ol

En un tubo sellado, se introducen 0,32 g (1,44 mmoles) de 2-[3-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]etanol, obtenido en la etapa 4.3, en disolución en 7,2 ml de ácido bromhídrico acuoso (disolución 48% másica). El medio de reacción se agita a 160 °C durante 5 horas. A continuación, esta disolución se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto resultante se disuelve en metanol y se evapora bajo presión reducida dos veces y se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar a 0,5 g del compuesto deseado en forma de una goma marrón.

RMN ^1H (D_2O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,72 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,78-2,90 (m, 6H); 2,55-2,05 (m, 4H).

4.5 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol (Compuesto N°15)

En un matraz de 250 ml, se introducen 1,5 g (4,26 mmoles) de Hidrobromuro (1 : 1) de 5-[3-(2-bromoetil)pirrolidin-3-il]piridin-2-ol, obtenido en la etapa 4.4, en disolución en 85 ml de cloroformo y 10 ml de agua. Se añaden 2,944 g (21,3 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 horas. Ésta última se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte en una ampolla para decantar y se extrae dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto así obtenido se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar y de secar a 0,265 g del compuesto deseado en la forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 170-172°C.

RMN ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$; 200 MHz) : δ (ppm): 7,48 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 2,94-2,74 (m, 2H); 2,65-2,42 (m, 2H); 2,35 (s, 2H); 1,75-1,50 (m, 2H); 1,50-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 5 (compuesto N°1)

35 Hidrocloruro (2 : 1) de 4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

5.1 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

En un tubo sellado, se introducen 0,37 g (1,94 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol, obtenido en el ejemplo 4, en disolución en 5,44 ml (58,35 mmoles) de oxocloruro de fósforo y el conjunto se agita a 140°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte sobre 200 g de hielo triturado y se agita 15 minutos. A continuación, el medio se ajusta muy lentamente a pH 10 con una disolución de sosa concentrada. El conjunto se extrae dos veces con cloroformo, las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 370 mg del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 70-72°C.

45 RMN ^1H (DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,36 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 3,00-2,79 (m, 2H); 2,78-2,49 (m, 2H); 2,58 (s, 2H); 1,82-1,51 (m, 4H).

5.2 Hidrocloruro (2 : 1) de 4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (Compuesto N° 1).

En un matraz de 100 ml, se introducen 0,055 g (0,26 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1, en disolución en 12 ml de una mezcla 1,2-dimetoxietano/agua 8/4. A continuación, se introducen sucesivamente bajo atmósfera de argón, 0,137 g (0,66 mmoles) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 0,091 g (0,66 mmoles) de carbonato de potasio y 0,028 g (0,04 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II). Se calienta la mezcla a 110°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. El compuesto obtenido en forma de base (4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano) se transforma en hidrocloreuro añadiendo dos equivalentes de ácido clorhídrico en disolución (5-6 N) en alcohol isopropílico. Se obtienen después de triturar con éter dietílico 0,053 g (62%) del producto esperado en forma de un polvo blanco.

10 Punto de fusión : 281-283°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,35 (s, 1H) ; 8,22 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,55-3,31 (m, 4H); 2,31-2,07 (m, 4H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 13)

4-[6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

15 En un matraz de 50 ml bajo argón que contiene 0,036 g (0,37 mmoles) de terc-butanolato de sodio en disolución en 5 ml de tolueno previamente burbujeados con argón, se introducen 0,055 g (0,32 mmoles) de 1-bencil-piperacina. A continuación, se añaden sucesivamente bajo atmósfera de argón, 0,06 g (0,29 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5, 0,003 g (0,01 mmoles) de acetato de paladio(II) y 0,011 g (0,03 mmoles) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo. Se calienta la mezcla a 100°C durante 3
20 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. Se obtienen 0,04 g del producto esperado en forma de un polvo beige.

25 Punto de fusión : 109-111°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1H) ; 7,49 (dd, 1H); 7,38-7,15 (m, 5H); 6,73 (d, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (br t, 4H) ; 3,01-2,79 (m, 2H); 2,69-2,35 (m, 8H); 1,78-1,42 (m, 4H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 29)

4-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

30 En un tubo sellado que contiene 0,060 g (0,29 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5, se añaden 0,852 g (11,98 mmoles) de pirrolidina. Se calienta la mezcla a 130°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de tolueno y el conjunto se concentra bajo presión reducida. El resto así obtenido se diluye con 50 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano, se secan
35 las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 85/15/1,5. Se obtienen 0,029 g del producto esperado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 119-121°C.

40 RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 7,99 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H) ; 3,43-3,18 (m, 6H); 2,96-2,78 (m, 2H); 2,62-2,44 (m, 2H); 2,00-1,82 (m, 4H); 1,75-1,41 (m, 4H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 62)

4-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

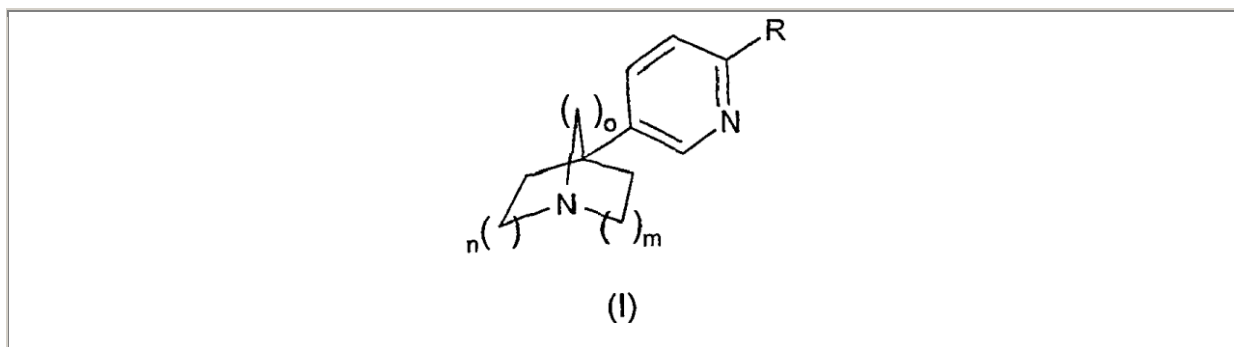
En un matraz de 50 ml bajo argón que contiene 0,055g (0,26 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5, en disolución en 10 ml de tetrahidrofurano, se
45 introducen sucesivamente 0,246 g (0,66 mmoles) de 2-tributylestafiotiazol y 0,055 g (0,08 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se calienta la mezcla a reflujo durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio. La fase acuosa se ajusta a pH = 5 con una disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se separa, después la fase acuosa se ajusta a pH = 10 con carbonato de sodio en polvo. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de
50 diclorometano, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 95/5/0,5. Se obtienen 0,038 g del producto esperado en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión : 127-129°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 8,60 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,98-7,82 (m, 2H); 7,77 (d, 1H); 3,02-2,76 (m, 2H); 2,70-2,33 (m, 4H); 1,90-1,51 (m, 4H).

- 5 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En la columna "Sal" de esta tabla, "-" designa un compuesto en forma de base, "HBr" designa un hidrobromuro y "HCl" designa un hidrocloreuro. Las relaciones molares ácido:base se indican en frente. « BOC » designa un grupo t-butiloxycarbonilo.

Tabla 1



N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
1	1	1	1	1-metil-1H-pirazol-4-ilo	HCl 2:1	281-283
2	2	2	1	1-metil-1H-pirazol-4-ilo	HCl 2:1	271-273
3	2	2	1	3,4-dimetoxifenilo	HCl 2:1	235-236
4	2	2	1	OH	-	191-192
5	2	2	1	Cl	-	245-246
6	1	1	1	1-metil-1H-indol-5-ilo	-	186-187
7	2	2	1	piridin-4-ilo	-	134-136
8	1	1	1	4-fluorofenilo	-	147-149
9	1	1	1	1-benzofur-2-ilo	-	164-165
10	2	2	1	1-benzofur-2-ilo	-	152-154
11	1	1	1	piridin-4-ilo	-	254-256
12	1	1	1	quinolin-6-ilo	HCl 2:1	327-328
13	1	1	1	4-bencilpiperazin-1-ilo	-	109-111
14	1	1	1	1-benzotien-2-ilo	-	202-203
15	1	1	1	OH	-	170-172
16	1	1	1	1,3-benzodioxol-5-ilo	-	256-258

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
17	1	1	1	3,4-dimetoxifenilo	HCl 2:1	247-249
18	1	1	1	3-(trifluorometil)fenilo	HCl 2:1	191-192
19	1	1	1	3-fluorofenilo	-	88-90
20	2	2	1	3-fluorofenilo	-	102-104
21	1	1	1	3-furilo	-	279-281
22	1	1	1	Dibenzo[b,d]fur-4-ilo	-	158-160
23	1	1	1	quinolin-3-ilo	-	267-268
24	1	1	1	piridin-3-ilo	-	228-229
25	1	1	1	4-(trifluorometoxi)fenilo	-	75-76
26	2	2	1	1-benzotien-2-ilo	-	176-178
27	1	1	1	4-fluoro-2-metoxifenilo	-	169-170
28	1	1	1	1H-pirrol-3-ilo	HCl 2 : 1	324-326
29	1	1	1	pirrolidin-1-ilo	-	119-121
30	2	2	1	dibenzo[b,d]fur-4-ilo	-	142-144
31	2	2	1	1,3-benzodioxol-5-ilo	-	124-126
32	2	2	1	quinolin-6-ilo	-	151-153
33	2	2	1	1-metil-1H-indol-5-ilo	-	166-168
34	2	2	1	1H-pirrol-3-ilo	-	152-154
35	2	2	1	3-(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	155-157
36	2	2	1	4-fluorofenilo	-	107-109
37	1	1	1	pirimidin-5-ilo	-	244-246
38	1	1	1	2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo	-	104-106
39	2	2	1	bifenil-4-ilo	-	146-148
40	2	2	1	3-furilo	-	335-337
41	2	2	1	piridin-3-ilo	-	118-120
42	2	2	1	4-(trifluorometoxi)fenilo	-	120-122
43	2	2	1	4-fluoro-2-metoxifenilo	-	148-150

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
44	2	2	1	quinolin-3-ilo	-	160-162
45	1	1	1	bifenil-4-ilo	-	191-192
46	1	1	1	quinolin-8-il	-	176-178
47	2	2	1	1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo	HCl 1 : 1	258-260
48	2	2	1	Dibenzo[b,d]tien-2-ilo	HCl 2 : 1	242-244
49	2	2	1	4-metoxifenilo	-	138-139
50	2	2	1	3-metoxifenilo	HCl 2 : 1	267-269
51	1	1	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo	-	139-140
52	1	1	1	2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo	-	226-227
53	1	1	1	1-metil-1H-pirrol-2-ilo	HCl 2 : 1	248-250
54	1	1	1	3-fluoro-5-metoxifenilo	-	95-97
55	1	1	1	3-fluoro-4-metoxifenilo	-	125-126
56	1	1	1	2-fluoro-3-metoxifenilo	-	144-146
57	2	2	1	3-fluoro-4-metoxifenilo	-	138-140
58	2	2	1	2-fluoro-3-metoxifenilo	-	144-146
59	2	2	1	1-metil-1H-pirrol-2-ilo	-	105-107
60	2	2	1	2-furilo	HCl 2: 1	292-294
61	2	2	1	3-(1H-pirazol-1-il)fenilo	-	135-137
62	1	1	1	tiazol-2-ilo	-	127-129
63	2	2	1	pirimidin-5-ilo	-	139-141
64	2	2	1	1-naftilo	-	167-169
65	2	2	1	2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo	-	189-191
66	2	2	1	2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo	-	81-83
67	2	2	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo	-	151-153
68	2	2	1	fenilo	-	103-105
69	2	2	1	2,5-dimetoxifenilo	-	101-103
70	2	2	1	4-(trifluorometil)fenilo	-	135-137

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
71	2	2	1	6-metoxipiridin-3-ilo	-	134-136
72	2	2	1	isoquinolin-4-ilo	HBr 2 : 1	332-334
73	2	2	1	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	226-228
74	2	2	1	tiazol-2-ilo	-	124-126
75	2	2	1	4-fenoxifenilo	-	129-131
76	2	2	1	2-fluorofenilo	-	117-119
77	2	2	1	(4-N-pirrolidina)piridin-3-ilo	-	301-303
78	2	2	1	(N-(N'-BOC)piperazina)-piridin-3-ilo	-	202-204
79	2	2	1	2-metoxifenilo	HBr 2 : 1	239-241
80	2	2	1	2,4-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	198-200
81	2	2	1	3-(trifluorometoxi)fenilo	HBr 2 : 1	267-269
82	2	2	1	3-(N,N-dimetilamino)fenilo	HBr 3 : 1	256-258
83	1	1	1	isoquinolin-4-ilo	-	143-145
84	1	1	1	isoquinolin-5-ilo	-	176-178
85	1	1	1	fenilo	-	126-128
86	1	1	1	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	-	117-119
87	1	1	1	6-metoxipiridin-3-ilo	-	97-99
88	1	1	1	(N-(N'-BOC)piperazina)-piridin-3-ilo	-	216-218
89	2	2	1	isoquinolin-5-ilo	HBr 3 : 1	246-248
90	1	1	1	4-fluoropiridin-3-ilo	-	108-109
91	2	2	1	2-fluoropiridin-3-ilo	-	98-99
92	1	1	1	2-metoxifenilo	HBr 2 : 1	114-116
93	1	1	1	2,4-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	195-197
94	1	1	1	2,5-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	152-154
95	1	1	1	2-fluorofenilo	-	110-112
96	1	1	1	4-metoxifenilo	-	160-162
97	1	1	1	2-naftilo	-	154-156

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
98	1	1	1	4-fenoxifenilo	-	141-143
99	1	1	1	2-(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	310-312
100	2	2	1	2-naftilo	-	163-165
101	1	1	1	2-fluoropiridin-3-ilo	-	116-117
102	2	2	1	4-fluoropiridin-3-ilo	-	121-122
103	1	1	1	3-trifluorometoxi-fenilo	HCl 1 : 1	152-154
104	2	2	1	quinolin-5-ilo	-	147-149
105	2	2	1	2-fluoro-bifenil-4-ilo	-	144
106	2	2	1	3-acetil-fenilo	HBr 2 : 1	284-285
107	1	1	1	3-acetil-fenilo	-	95-98
108	1	1	1	4-metil-fenilo	-	134-136
109	1	1	1	2-fluoro-bifenil-4-ilo	-	153-155
110	1	1	1	quinolin-5-ilo	-	129-131
111	1	1	1	3-metoxi-fenilo	-	87-89
112	1	1	1	3,4-difluoro-fenil	-	85-87
113	1	1	1	3-pirazol-1-il-fenilo	-	114-116

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias activas de medicamentos.

5 Así, se han estudiado en cuanto a su afinidad frente a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α_7 , según los métodos descritos por Mark et Collins en J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982, 22, 564 y por Marks et coll. en Mol. Pharmacol. 1986,30,427.

10 Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M a una temperatura de 4°C y seguidamente se centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 8.000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, y luego se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante y la capa leuco-plaquetaria ("buffy coat") a 40.000 G durante 20 min. Se recupera el precipitado, se vuelve a poner en suspensión con 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga una vez más a 40.000 G durante 20 min antes de conservarlo a una temperatura de -80°C.

15 El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuban 150 μ L de esta suspensión de membrana a 37°C durante 30 min, en oscuridad, en presencia o ausencia del compuesto que se va a ensayar. Luego las membranas se incuban durante 60 min a 37°C, en oscuridad, en presencia de 50 μ L de [3 H]- α -bungarotoxina 1nM en un volumen final de 250 μ L de tampón HEPES 20mM, polietilenimina 0,05%. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C™ previamente tratados
20 durante 3 h con polietilenimina al 0,05%. Se lavan los filtros con dos veces 5 mL de tampón a 4°C y se mide la radioactividad retenida en cada filtro por centelleografía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de α -bungarotoxina 1 μ M final; la unión no específica representa aproximadamente el 60 % de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión

específica de [^3H] - α -bungarotoxina, y luego se calcula la CI_{50} , concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica. Las CI_{50} de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,001 y 1 μM . Los datos experimentales de algunos compuestos específicos están indicados en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

N° de Compuesto	$\text{CI}_{50} \alpha_7$ (nM)
113	4,7
16	9,1
12	37,1
19	13,8

5

Los compuestos de la invención también se han estudiado en cuanto a su afinidad frente a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha_4\beta_2$ según los métodos descritos por Anderson et Arneric en Eur. J. Pharmacol. 1994, 253, 261 y por Hall et coll. en Brain Res. 1993, 600, 127.

10

Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g y se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M a una temperatura de 4°C y seguidamente se centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 G durante 20 min a una temperatura de 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza mediante un triturador Polytron TM en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, y luego se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante y la capa leuco-plaquetaria (buffy coat) a 40.000 G durante 20 min, se recupera el precipitado, se vuelve a poner en suspensión en 15 mL de agua bidestilada y se centrifuga una vez más a 40.000 G antes de conservarlo a -80°C.

15

20

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se incuban 150 μL de esta suspensión membranaria a una temperatura de 4°C durante 120 min en presencia de 100 μL de [^3H]-citisina 1 nM en un volumen final de 500 μL de tampón, en presencia o en ausencia de compuesto a ensayar. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/BTM previamente tratados con poli(etilenimina), se lavan los filtros dos veces con 5 mL de tampón a 4°C, y se mide la radioactividad retenida en el filtro por centelleografía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina a 10 μM . La unión no específica representa 75 a 85% de la unión total recuperada sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [^3H]-citisina, para dosis de 1 μM y 10 μM . Para los compuestos más afines de la invención, se calcula la CI_{50} , concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

25

Las CI_{50} de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,001 y 1 μM .

30

Los compuestos de la invención se han estudiado igualmente respecto a su afinidad frente a los receptores nicotínicos periféricos de tipo ganglionario según el método descrito por Houghtling et al. en Mol. Pharmacol. 1995, 48, 280.

35

Se descongelan las glándulas suprarrenales de buey conservadas a -80°C, y se homogeneizan mediante un triturador Polytron TM en 20 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 y a 4°C, y luego se centrifuga a 35.000 G durante 10 min. Se elimina el sobrenadante y se pone de nuevo el sedimento en suspensión en 30 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a 4°C y se vuelve a homogeneizar antes de volver a centrifugar a 35.000 G durante 10 min. Se recoge el último sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl a 4°C. Se incuban 100 μL de membrana es decir 10 mg de tejido fresco a 24°C durante 3h en presencia de 50 μL de [^3H]-epibatidina 0,66 nM final en un volumen final de 250 μL de tampón, en presencia o en ausencia del compuesto que se va a ensayar. Se detiene la reacción por dilución de las muestras con tampón Tris-HCl 50 μM pH 7,4 a 4°C y luego se filtra sobre filtros Whatman GF/C™ previamente tratados durante 3 horas con polietilenimina al 0,5%. Se lavan los filtros dos veces con 5 ml de tampón y se mide la radioactividad retenida sobre el filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 2 mM final; la unión no específica representa del 30 al 40% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de producto estudiada se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [^3H] -epibatidina, y se calcula la CI_{50} , concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

40

45

Las CI_{50} de los compuestos de la invención se sitúan entre 0,001 y 1 μM .

Los resultados obtenidos muestran que ciertos compuestos de la invención son ligandos selectivos para la subunidad α_7 del receptor nicotínico y que otros son mixtos $\alpha_4\beta_2$ y α_7 .

Estos resultados sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los trastornos ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también a nivel del sistema periférico.

Estos trastornos comprenden alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas (adquisición, consolidación y recuerdo), pero igualmente afecciones de los procesos de atención, y trastornos de las funciones ejecutivas ligadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico (Age Associated Memory Impairment, AAMI) o normal (demencia senil), al síndrome de Parkinson, a la trisomía 21 (síndrome de Down), a las patologías psiquiátricas, en particular los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia (Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia, CIAS), los trastornos asociados al estrés post-traumático (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD), al síndrome alcohólico de Korsakoff, a las demencias vasculares (multi-infarct dementia, MDI) y a los traumatismos craneales.

Los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson o en otras enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía y la hiperquinesia.

También podrían presentar una actividad terapéutica neuro-protectora frente a las afecciones anatómo-histopatológicas asociadas a las enfermedades neuro-degenerativas mencionadas.

Podrían igualmente ser útiles en el tratamiento de la esclerosis en placas.

Los compuestos de la invención podrían constituir igualmente un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el caso de patologías psiquiátricas : esquizofrenia (síntomas positivos y/o negativos), trastornos bipolares, depresión, ansiedad, ataques de pánico, PTSD, trastornos de la atención con hiperactividad (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), comportamientos compulsivos y obsesivos.

Podrían prevenir síntomas debidos al síndrome de abstinencia del tabaco, del alcohol, de las diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis, benzodiazepinas.

Podrían ser útiles en el tratamiento del dolor de origen diverso (incluidos los dolores crónicos, neuropáticos o inflamatorios).

Por otra parte, los compuestos de la invención podrían utilizarse para el tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores (PAD: peripheral arterial disease), isquemia cardiaca (angor stable), infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa, choques sépticos.

Los compuestos de la invención podrían también utilizarse para el tratamiento de los procesos inflamatorios de orígenes diversos, en particular las inflamaciones relativas al sistema nervioso central, la inflamación pulmonar asociada a las alergias o al asma, la sarcoidosis, la pancreatitis, las lesiones de reperfusión, la poliartritis reumatoide.

Los compuestos de la invención podrían igualmente ser útiles en el tratamiento de patologías dermatológicas tales como la psoriasis y en el tratamiento del asma.

Los compuestos de la invención podrían también utilizarse para el tratamiento de la recto-colitis úlcero-hemorrágica.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente de los trastornos mencionados aquí anteriormente.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente los trastornos mencionados aquí anteriormente.

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

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

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

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

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

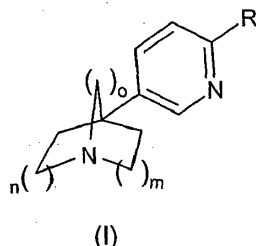
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

15 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

20 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

- 1, Un compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que :

- 5 R representa
- bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;
- bien un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenos(C₁-C₃)-O- ;
- 10 bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenos(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenos(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenos(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilenos(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆),
- 15 estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;
- n representa 1 ó 2 ;
- m representa 1 ó 2 ;
- o representa 1 ó 2 ;
- 20 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato ;
- estando excluido el caso en el que n y o =1 y m = 2 ;
- estando excluidos los compuestos siguientes:
- 25 - 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

R representa

- 30 bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;
- bien un grupo hidroxilo ;
- bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenos(C₁-C₆), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;
- 35 n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

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

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

5 R representa

bien un átomo de halógeno ;

bien un grupo hidroxilo ;

10 bien un grupo heterocicloalquilo, bien un grupo arilo, bien un grupo heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenos(C₁-C₆), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆) ; estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

15 o representa 1 ;

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

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n y m y o = 1 ; en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

20 5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n y m = 2 y o = 1 ; en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

6. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato.

25 7. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 8. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las alteraciones cognitivas ; afecciones de los procesos de atención ; trastornos de las funciones ejecutivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico o normal, al síndrome de Parkinson, a la trisomía del 21, a las patologías psiquiátricas, al síndrome alcohólico de Korsakoff, a las demencias vasculares, a los traumatismos craneales ; trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurológicas o afecciones anatomo-histo-patológicas asociadas a las enfermedades neurodegenerativas mencionadas anteriormente; esclerosis en placas.

35 9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los accidentes vasculares cerebrales, episodios hipóxicos cerebrales, patologías psiquiátricas.

40 10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención de los síntomas debidos al síndrome de abstinencia del tabaco, alcohol o diferentes sustancias que inducen una dependencia.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.

45 12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores, isquemia cardiaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa, choques sépticos.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los procesos inflamatorios.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías dermatológicas, asma y recto-colitis úlcero-hemorrágica.