

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 970**

51 Int. Cl.:

C07D 498/20 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009** **E 09744572 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2493892**

54 Título: **Compuestos de quinuclidina como ligandos del receptor de acetilcolina nicotínico alfa-7**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2015

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

COOK II, JAMES H.;
MCDONALD, IVAR M.;
KING, DALTON;
OLSON, RICHARD E.;
WANG, NENGHUI;
IWUAGWU, CHRISTIANA I.;
ZUSI, F. CHRISTOPHER y
MACOR, JOHN E.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 544 970 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinuclidina como ligandos del receptor de acetilcolina nicotínico α -7

5 **Antecedentes de la invención**

La divulgación se refiere en general a compuestos de fórmula I, incluidas sus sales, así como a composiciones. Los compuestos son ligandos, agonistas y agonistas parciales del receptor nicotínico α 7 y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, en especial, trastornos afectivos y degenerativos.

10 La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta aproximadamente al 1 % de la población. Su evolución progresiva tiene como consecuencia un deterioro considerable de las funciones mentales y sociales y, con frecuencia, da lugar a la aparición de otras enfermedades. La susceptibilidad suele ser hereditaria y se cree que son importantes tanto los factores genéticos como los ambientales. Se calcula que los costes directos e indirectos de la enfermedad son de decenas de miles de millones de dólares al año sólo en Estados Unidos.

15 Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo elevado de suicidio (un riesgo de aproximadamente el 10 % para toda la vida). Presentan un aumento de 2,5 veces de la mortalidad por cualquier causa, lo que da lugar a una disminución de la esperanza de vida del 20 %. La aparición de la enfermedad puede originar una cascada de factores de estilo de vida y comportamientos poco saludables que elevan el riesgo de padecer diversas afecciones y, en consecuencia, el riesgo de muerte.

25 La aparición de la esquizofrenia se suele producir en la adolescencia tardía o al inicio de la edad adulta y se vuelven a producir episodios a lo largo de la vida. La enfermedad se caracteriza por la expresión de tres dominios de síntomas distintos: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas psicóticos o positivos incluyen delirio, alucinaciones, trastornos del pensamiento y paranoia. Los síntomas negativos incluyen afecto negativo, retraimiento social y anhedonia. La disfunción cognitiva incluye deficiencias de atención, la memoria de trabajo y la función ejecutiva. La fisiopatología de la esquizofrenia no se conoce bien, aunque la mayoría de los expertos creen que es un trastorno multifactorial en el que intervienen factores biológicos, genéticos y ambientales. La mayoría de los tratamientos actuales se dirigen al sistema dopaminérgico y han dado lugar a la sugerencia de que un exceso de neurotransmisión dopaminérgica está detrás de al menos algunos aspectos de la esquizofrenia. Esta teoría recibió más respaldo con los descubrimientos de que los fármacos que aumentan las concentraciones de dopamina provocan psicosis similares a los síntomas positivos de la enfermedad. Además, las autopsias de cerebros de pacientes esquizofrénicos indican cantidades aumentadas de receptores de dopamina D2. Aunque los antipsicóticos más recientes, conocidos como antipsicóticos atípicos, que son activos en varios receptores de neurotransmisores adicionales, se han introducido en la última década, estos agentes todavía comparten la eficacia contra el receptor de dopamina D2. Todos los agentes usados actualmente tienen también limitaciones considerables. Aunque, en general, los síntomas positivos se reducen en la mayoría de los pacientes, estos fármacos hacen poco por aliviar los síntomas negativos y las deficiencias cognitivas que son comunes y, con frecuencia, los más debilitantes. Además, los agentes antipsicóticos tienen una serie de efectos secundarios no deseados y limitantes.

45 La nicotina es uno de los pocos agentes que tienen un efecto positivo sobre la función cognitiva. Muchos esquizofrénicos fuman; la tasa entre estos pacientes es de 2 a 4 veces la de la población general y hasta el 90 % de los esquizofrénicos que han estado internados fuman. Este tabaquismo se ha caracterizado como una forma de automedicación.

50 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son canales iónicos pentaméricos activados por ligando de expresión extendida en el sistema nervioso central y periférico. Estos canales son canales de calcio de desensibilización rápida que, cuando están abiertos, aumentan la concentración intracelular del ion Ca^{++} . Aunque hay 12 receptores diferentes, los receptores nicotínicos más abundantes del cerebro son el α 4 β 2 y el α 7. El complejo α 4 β 2 se ha identificado como el sitio nicotínico de "alta afinidad". El receptor homopentamérico α 7 se une de forma selectiva al producto natural, la α -bungarotoxina, lo que ha permitido su localización y cuantificación relativamente sencillas. El receptor α 7 se expresa principalmente en la corteza, el hipocampo y las regiones límbicas subcorticales y, con frecuencia, es presináptico. La localización de nAChR α 7 en zonas relacionadas con el aprendizaje y la memoria ha dado lugar a estudios tanto con ratones con genes inactivados como con manipulación farmacológica. Está relacionado con la activación sensorial, la memoria y la plasticidad neuronal. Se ha demostrado que los agonistas de alfa 7 aumentan la liberación de neurotransmisores en roedores, incluida la dopamina, la serotonina, el glutamato y el GABA. Se ha demostrado que los compuestos que se unen de forma selectiva al receptor α 7, tales como los agonistas y los agonistas parciales de α 7, mejoran las funciones del aprendizaje y la memoria en animales sanos y de edad avanzada, revierten las deficiencias de memoria inducidas por escopolamina, revierten las deficiencias cognitivas inducidas por antagonistas de NMDA, revierten las deficiencias de activación inducidas farmacológicamente, por ejemplo, la alteración de la activación inducida por anfetaminas, y poseen algunas propiedades ansiolíticas. Se espera que los agonistas de α 7 de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y de trastornos cognitivos relacionados con la esquizofrenia.

65

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo que tiene como consecuencia la pérdida general de funciones cognitivas. La incidencia aumenta con la edad, hasta el punto de que se calcula que el 25-50 % de los individuos de más de 85 años de edad padecen algún grado de demencia. El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer implica la reducción de la esperanza de vida restante a la mitad en comparación con la de los adultos sanos.

Los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer son el deterioro cognitivo progresivo, la disminución de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria y síntomas neuropsiquiátricos o cambios en el comportamiento. En las fases avanzadas de la enfermedad, el deterioro de la musculatura y la movilidad puede dar lugar a la incapacidad para alimentarse solo y, con el tiempo, a que el paciente quede postrado en la cama. El lenguaje sufre una intensa desestructuración y después se pierde por completo. Los pacientes no pueden realizar ni siquiera tareas sencillas de forma independiente y necesitan supervisión constante. El coste de la atención en establecimientos sanitarios supone casi el 70 % del coste de la enfermedad. Por lo tanto, existe una gran necesidad de tratamientos que aumentan la función cognitiva y retrasan el internamiento.

Se ha demostrado en varios estudios que la enfermedad de Alzheimer va acompañada de una disminución de los receptores nicotínicos en la corteza y el hipocampo. Se ha informado de que las inyecciones de nicotina o los parches transdérmicos de nicotina mejoran considerablemente la atención, la memoria y el aprendizaje en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Aunque se produce una pérdida progresiva de receptores nicotínicos durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, las neuronas $\alpha 7$ son relativamente escasas, en comparación con los receptores $\alpha 4$, más abundantes. Recientemente, se ha demostrado que la administración de agonistas nicotínicos selectivos de $\alpha 7$ aumenta la función cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer cuando se administran durante 8 semanas. Estos datos clínicos concuerdan con los datos preclínicos que demuestran que los agonistas y agonistas parciales de $\alpha 7$ mejoran las funciones del aprendizaje y la memoria en animales sanos y de edad avanzada y revierten las deficiencias de memoria inducidas por escopolamina. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que el péptido amiloide A β 42 se une al receptor nicotínico $\alpha 7$ (Wang y col., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:5626-5632; *J. Neurochem.* 2000, 75:1155-1161). Esta asociación puede facilitar la agregación de A β 42, que se cree que es importante en los efectos tóxicos de A β 42, y también puede provocar la desregulación de la señalización de través de receptores nicotínicos $\alpha 7$. La delección del gen del receptor $\alpha 7$ mejora las deficiencias cognitivas y la patología sináptica en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer (Dziewczapolski y col., *J. Neuroscience*, 2009, págs. 8805-8815). Los compuestos de la presente invención pueden alterar la interacción de A β 42 y los receptores $\alpha 7$. El tratamiento con agonistas y agonistas parciales de $\alpha 7$ puede representar un planteamiento para la modificación de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer. Los receptores alfa 7 también pueden mediar procesos inflamatorios en afecciones neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (Conejero-Goldberg y col., *Neurosci. and Biobehav. Rev.*, 2008, 32, págs. 693-706). Los agonistas y agonistas parciales de $\alpha 7$ de la presente invención pueden ser útiles para reducir la inflamación en enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer.

También se ha demostrado que el receptor $\alpha 7$ participa en la disminución de la inflamación por medio del nervio vago. Además, el receptor $\alpha 7$ se expresa en sinoviocitos de pacientes con artritis reumatoide y artrosis, y se ha demostrado que los agonistas de $\alpha 7$ inhiben la cascada proinflamatoria que se produce en la articulación reumática (Waldberger y col., *Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, págs. 3439-3449). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como la artritis reumatoide y la artrosis.

Los receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha 7$ están presentes en mastocitos de la mucosa que se sabe que están implicados en la hipersensibilidad gastrointestinal (Kageyama-Yahara y col., *Biochem and Biophys. Research Commun.*, 2008, v. 377, págs. 321-325). El agonista de $\alpha 7$ GTS-21 inhibe la desgranulación inducida por antígeno de los mastocitos de la mucosa, lo que permite suponer que los agonistas de $\alpha 7$ pueden ser útiles en el tratamiento de hipersensibilidad del intestino, tales como la colitis ulcerosa.

En un informe reciente (Marrero y col., *JPET Fast Forward*, 28 de septiembre de 2009, fecha de publicación: 10.1124/jpet.109.154633) se demostró que un agonista de $\alpha 7$ disminuye el aumento de peso y la ingesta de alimentos y reduce las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, glucosa, glucohemoglobina y TNF α en un modelo de ratón de diabetes de tipo II (ratones db/db con deficiencia en receptores de leptina). Los agonistas y agonistas parciales de $\alpha 7$ de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes.

Las siguientes referencias proporcionan revisiones generales del sistema de receptores nicotínicos y de los ligandos y los receptores $\alpha 7$: Picciotto y Zoli, *J. Neurobio.* (2002) 53:641-655; Brening, y col., *Ann. Reports in Med. Chem.* (2005) 40:3-16; Dani y Bertrand, *Ann. Rev. Pharm. Tox.* (2007) 47:699-729; Olincy y Stevens, *Biochem. Pharmacol.* (2007) 74:1192-1201; Broad, y col., *Drugs Future* (2007) 32 (2): 161-70; de Jonge y Ulloa, *Brit. J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929; Romanelli, y col., *ChemMedChem* (2007) 2(6):746-767; Lightfoot y col., *Progress in Medicinal Chemistry* (2008), v. 46, págs. 131-171; Concotta y col., *Current Opinion in Investigational Drugs* (2008), v. 9, págs. 47-56; Leiser y col., *Pharmacol. and Therapeutics* (2009), fecha de publicación: 10:1016/j.pharmthera.2009.03.009).

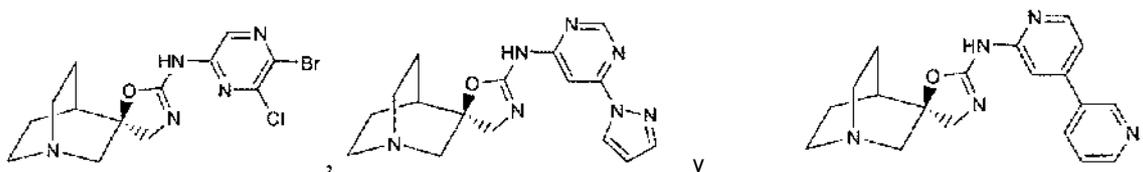
Se han desvelado ligandos del receptor nicotínico $\alpha 7$ en las referencias anteriores y también en la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. U.S. 2007004715, en los documentos WO 2008/00469, WO 2003/092580, WO 2004/000.469, EP 337.547 y EP 452.101 y en C. Swain, y col., J. Med. Chem., (1992) 35:1019-1031.

5 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos del receptor nicotínico $\alpha 7$ y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, en especial, trastornos afectivos y degenerativos. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia inhibitoria, selectividad por el objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

10

Descripción de la invención

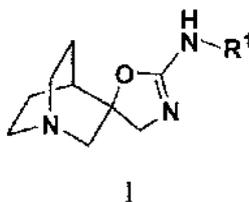
La invención engloba un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y composiciones que comprenden dichos compuestos o sales, y dichos compuestos o sales para su uso en un procedimiento de tratamiento. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central:

20 Los compuestos de la invención pertenecen al grupo de compuestos de fórmula I, o un estereoisómero de los mismos,



25 en la que:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, indolilo, 2-indolonilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopiridinonilo, tiazolopirazinilo, tiazolopirimidinilo, triazolopiridinilo, triazolopirazinilo, pirrolotriazinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5H-cromeno[4,3-d]pirimidinilo, 6,7-dihidro5H-ciclopenta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-onilo y tetrahydrobenzotiazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalcoxi C_{3-7} , alquiltio C_{1-4} , fenoxi, benciloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo C_{1-4} , NR^2R^3 , pirrolidinonilo, metilendioxi, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, alquilamido C_{1-4} , $CONR^2R^3$, piridilo, fenilo y bencilo, y donde imidazolilo, piridilo, fenilo y bencilo están sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y NR^2R^3 ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} o aminoalquilo C_{1-4} ;

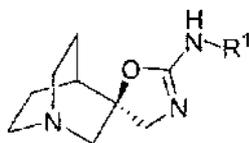
R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} o aminoalquilo C_{1-4} ;

45

o R_2 y R_3 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil C_{1-4})piperazinilo, morfolinilo u homopiperidinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

Según otro aspecto, los compuestos de la invención pertenecen al grupo de estereoisómeros de fórmula I según la fórmula Ia.



Ia

5

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 4 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 4 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquino" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 4 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados, de monohalo a perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la parte de hidrocarburo. Los términos entre paréntesis y entre varios paréntesis están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como (alquilo (R)) significa un sustituyente alquilo que está sustituido además con el sustituyente R.

10

15

La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables con aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar según técnicas de orgánica comunes con el empleo de reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas salinas catiónicas incluyen amonio, alúmina, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

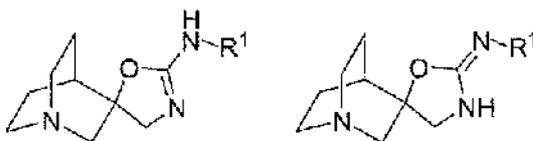
20

25

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisómeras. La invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos, incluidos los enantiómeros y diastereómeros. En la técnica se conocen procedimientos de preparación y separación de estereoisómeros.

30

La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. A continuación se muestra un ejemplo de un par tautomérico.



35

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero distinto número másico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . En general, los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, con la utilización de un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado en otros casos. Estos compuestos pueden tener varios usos posibles, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, estos compuestos pueden tener el potencial de modificar de forma favorable las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

40

45

Procedimientos de síntesis

Los compuestos se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los descritos a continuación e incluidas variaciones dentro de los conocimientos de la técnica. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica con la utilización de materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos están destinadas únicamente a ilustrar cómo preparar los compuestos y no se deben confundir con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes procedimientos tienen un fin ilustrativo y no están destinados a

50

limitar el alcance de la invención.

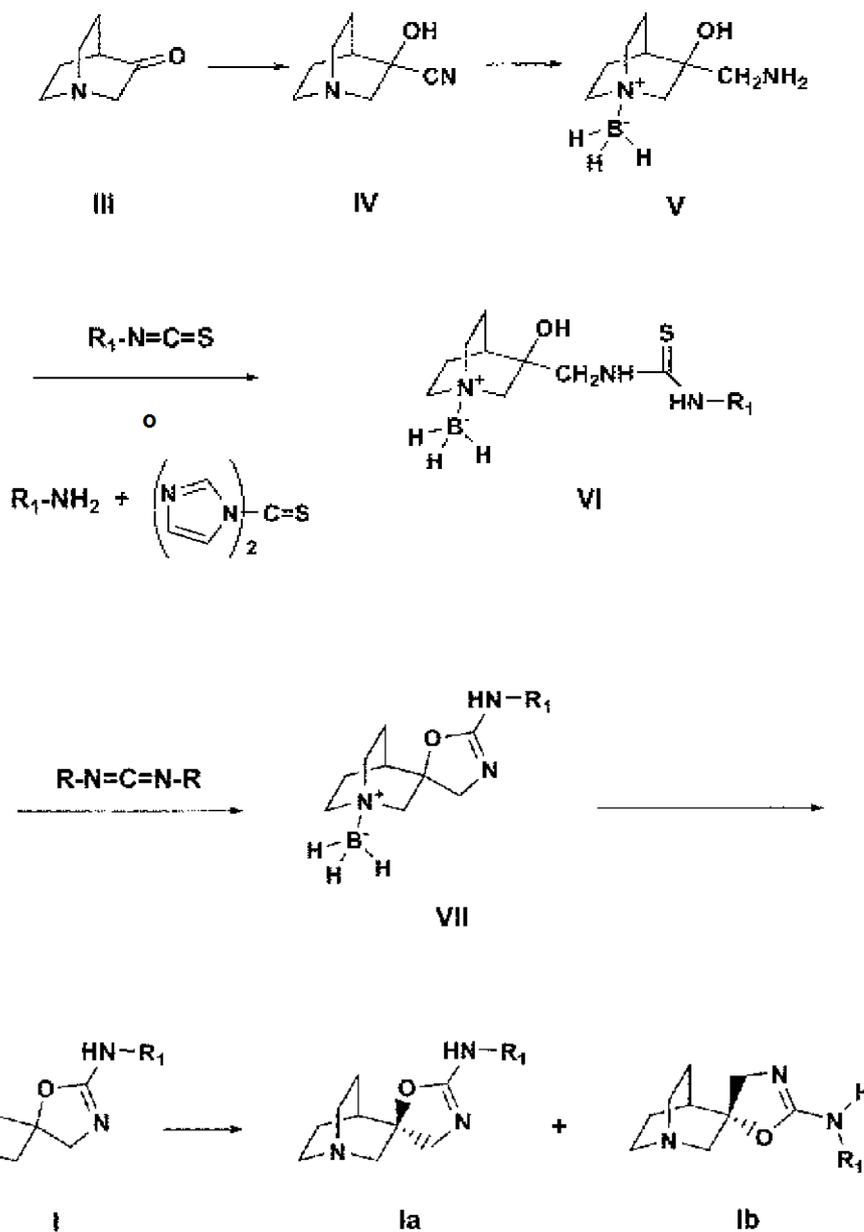
Algunos de los compuestos se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. El experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción resultarán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y, por tanto, se deben usar procedimientos alternativos.

10 Por lo general, las abreviaturas usadas en los esquemas siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente, "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetracético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidratado; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₂SO₂⁻; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

20 Tal como se usan en el presente documento, las abreviaturas se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados centígrados, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada al cuadrado, "conc." para concentrado, "sat" o "satd" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masa" para espectrometría de masas, "ESI" para espectrometría de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía de líquidos y espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía de líquidos de gran rendimiento, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas conocidas por el experto en la técnica.

35

Esquema 1.



5

Los compuestos de fórmula I se preparan como se ilustra en el esquema de reacción 1. La cetona de fórmula III (3-quinuclidona) es conocida, está disponible comercialmente o se puede preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La cetona se puede convertir en la cianhidrina correspondiente de fórmula IV por reacción con cianuro de sodio o potasio más un ácido. El compuesto de fórmula IV se puede reducir al compuesto de aminometilo correspondiente (complejo de borano) de fórmula V por reacción con complejo de borano/tetrahidrofurano.

10

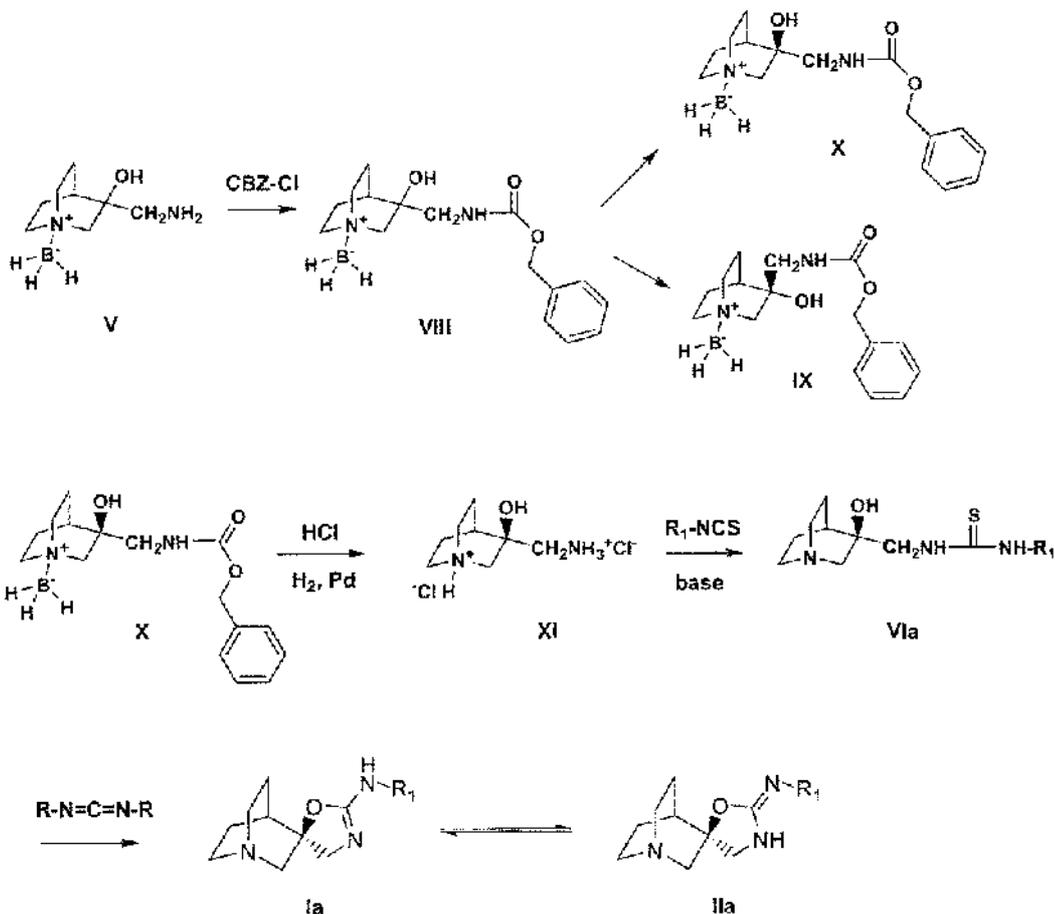
Se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con isotiocyanatos de heteroarilo directamente en un disolvente inerte para dar las tioureas de fórmula VI. De forma alternativa, se puede hacer reaccionar la heteroarilamina con tiocarbonildiimidazol para dar una especie activada que se puede usar sin aislamiento para convertir el compuesto de fórmula V en el compuesto de fórmula VI. La heteroarilamina se puede preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

15

Se puede ciclar la tiourea de fórmula VI, por ejemplo, con carbodiimida de diisopropilo para dar la oxazolina de fórmula VII que se puede desproteger mediante un tratamiento con ácido para dar el producto racémico final del compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I se puede resolver en compuestos enantioméricos puros de fórmula Ia y fórmula Ib por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía quiral.

20

Esquema 2.



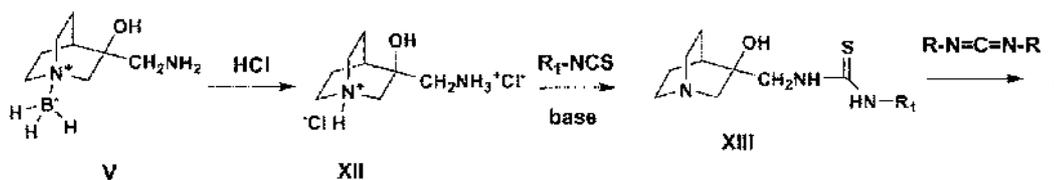
5 De forma alternativa, se puede bloquear el grupo amino libre de la quinuclidina de fórmula V, por ejemplo, con carbobencilocloruro ("CBZ-Cl") para dar el compuesto de fórmula VIII, como se ilustra en el esquema de reacción 2.

10 El compuesto racémico de fórmula VIII se puede resolver en sus enantiómeros, de fórmula IX y fórmula X, por ejemplo, por cromatografía quiral. Como se muestra en el esquema de reacción 2, se puede seguir adelante con el compuesto de fórmula IX o fórmula X y, preferentemente, con el compuesto de fórmula X.

15 Se puede eliminar el grupo borano del compuesto de fórmula X, por ejemplo, por tratamiento con ácido clorhídrico diluido, y se puede eliminar el grupo carbobenciloxi, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, para dar la quinuclidina quiral de fórmula XI. De forma similar al esquema de reacción 1, se puede hacer reaccionar la sal de amina de fórmula XI con isotiocyanatos para dar la tiourea de fórmula VIa, que después se puede hacer reaccionar con carbodiimidas de dialquilo o tiureas mixtas (como de la reacción con tiocarbonildiimidazol) para dar los compuestos de quinuclidina de oxazolina quiral de fórmula Ia y su tautómero, la fórmula IIa.

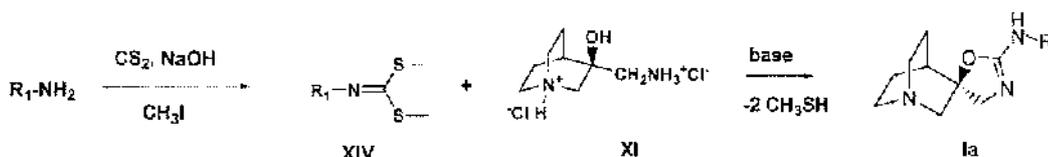
20

Esquema 2a.



25 De forma alternativa, se puede eliminar el grupo borano de V con ácido clorhídrico para dar la sal de clorhidrato XII, que se puede hacer reaccionar en presencia de base con un isotiocyanato para dar la tiourea intermedia XIII, que se puede ciclar como en los esquemas de reacción 1-2 para dar I. También se puede preparar XII por otros procedimientos, como se recoge en la patente de EE. UU. n.º 5.137.895 (11/8/1992).

Esquema 3.



5 Adicionalmente, se pueden hacer reaccionar las aminas (hetero)aromáticas con disulfuro de carbono, hidróxido de sodio y yoduro de metilo para dar carbonimidoditioatos de dimetilo intermedios XIV. Estos se hacen reaccionar con el diclorhidrato XI en presencia de base para eliminar dos moles de metanotiol y generar productos deseados la directamente.

10 Procedimientos biológicos

15 *I) Unión al receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.* Se prepararon membranas para unión con células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ de rata (nAChR $\alpha 7$ de rata). Se homogeneizaron las células a 4 °C en tampón de lisis hipotónico que consistía en Tris 10 mM (a pH 7,4), EDTA 5 mM e inhibidores de proteasas y se centrifugaron a 32.000 x g durante 20 minutos. Se lavó el precipitado una vez en tampón de lavado de membranas que consistía en Tris 50 mM (a pH 7,4), EDTA 1 mM e inhibidores de proteasas y se centrifugaron a 32.000 x g durante 20 minutos. Después, se resuspendió este precipitado en tampón de ensayo que consistía en KH_2PO_4 50 mM (a pH 7,4 a 25 °C), EDTA 1 mM, Triton-X 100 al 0,005 % y cóctel inhibitor de proteasas de Sigma al 0,1 % (v/v). Después, se congelaron alícuotas en nieve carbónica/etanol y se guardaron a -80 °C hasta el día del ensayo.

25 *II) Un ensayo de fluorescencia sensible al Ca^{2+} de $\alpha 7$ para la función del canal receptor nicotínico de acetilcolina en células de mamífero ("FLIPR").* **Sumario:** Se evalúan prototipos moleculares para determinar la actividad agonista en los subtipos $\alpha 7$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\alpha \beta 2$ y $\alpha 1\beta 1\delta 1\epsilon$ de canales iónicos receptores nicotínicos de ACh expresados en células HEK 293 de mamífero. Se determinan los valores de potencia y eficacia del agonista a partir de medidas cinéticas de fluorescencia del flujo de entrada de Ca^{2+} realizadas con un FLIPR (lector de placas de imágenes de fluorescencia) de 384 pocillos. La utilidad de los indicadores fluorescentes para cuantificar los cambios de las concentraciones intracelulares de cationes divalentes, en particular, de Ca^{2+} , en los esfuerzos en el descubrimiento de fármacos está bien documentada (Rudiger, R., y col., Nature Reviews, 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E., y col., Receptors and Channels, 2002, 8:283-295). En este ensayo se cargan placas de ensayo de 384 pocillos sembradas con líneas celulares HEK que expresan canales con un tinte indicador de Ca^{2+} fluorescente permeable a la membrana, cuya señal de emisión verde a 510 nm aumenta en respuesta a la elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} . Se realiza un seguimiento de la fluorescencia basal de las células en tiempo real y después se procede a la adición repentina de compuestos de prueba. Si el compuesto es un agonista de cualquiera de los canales catiónicos no selectivos, estos últimos se abren y permiten el movimiento de iones extracelulares de Ca^{2+} hacia el citoplasma celular, donde se unen al tinte indicador de Ca^{2+} , y producen un aumento de la señal de emisión de fluorescencia, que se detecta con una cámara de formación de imágenes CCD enfriada.

35 **Materiales y procedimientos:** Reactivos: El éster de acetometoxi (AM) del tinte indicador de Ca^{2+} Fluo-4 se obtuvo de InVitrogen (Carlsbad, CA). La acetilcolina y todos los constituyentes del tampón se adquirieron de Sigma Chemical Company, San Luis, MO. G418 y el medio esencial mínimo se adquirieron de InVitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA. El suero fetal bovino se adquirió de InVitrogen, Carlsbad, CA.

40 **Cultivo celular:** Se cultivaron células HEK-293 en medio esencial mínimo con un contenido del 10 % (v/v) en suero fetal bovino a 37 °C en una incubadora con CO_2 al 5 %. Se cultivaron células HEK-293 que expresaban de forma estable los canales iónicos en el mismo medio con la adición de 500 $\mu g/ml$ de G418.

45 **Ensayos de flujo de Ca^{2+} de canales de Ca^{2+} expresados en células HEK-293:** Se plaquearon células HEK-293 que expresaban los canales iónicos de interés en placas recubiertas con poli-D-lisina de fondo transparente y paredes opacas de 384 pocillos a una densidad de ~20.000 células/pocillo en 20 μl de medio esencial mínimo con un contenido del 10 % (v/v) en suero fetal bovino y se incubaron durante 2 días a 29 °C en una incubadora con CO_2 al 5 %. Antes del ensayo, se cargaron las células con el éster AM de Fluo-4. La carga de las células se llevó a cabo con la retirada del medio de cultivo y su sustitución por 30 μl /pocillo del éster AM del tinte (5 μM) mezclado con solución salina equilibrada de Hanks (n.º 14175-095) que contenía HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM, $CaCl_2$ 0,5 mM, $MgCl_2$ 1 mM y atropina 10 μM . Se dejó progresar la carga del tinte durante 90 minutos a temperatura ambiente, momento en el que se retiró la solución de carga de tinte y se sustituyó por 40 μl /pocillo de tampón de Hanks. Se cargaron las células cargadas con tinte en una FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se excitó el tinte Fluo-4 con la línea de 488 nm de un láser de argón. Se filtró la emisión con un filtro de paso de banda de 540 +/- 30 nm. Para la evaluación de los efectos de los compuestos de prueba con el ensayo de flujo de Ca^{2+} , se proporcionaron los compuestos que se querían probar en placas listas para el ensayo. Para las células que expresaban canales iónicos receptores nicotínicos, se inició el ensayo con la adición de 20 μl /pocillo de tampón de Hanks que contenía compuestos de prueba. Para todos los ensayos, se recogieron los datos a 1 Hz durante 10 segundos (basal), momento en el que se añaden los tampones de

estímulo que contienen los compuestos, y se tomaron más medidas a 0,33 Hz durante 3 min.

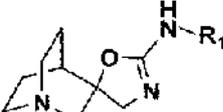
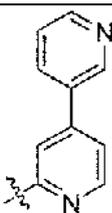
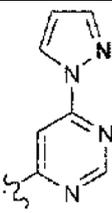
Análisis de los datos: La solidez estadística de los ensayos de flujo de Ca²⁺ del receptor nicotínico se determina a partir de pocillos de blancos y de totales. Los pocillos de totales definen la máxima activación del canal para la placa de cada compuesto de prueba (dosis máxima eficaz de acetilcolina) y los pocillos de blancos que contienen solamente DMSO emparejado, definen la activación nula del canal. Los archivos de datos de unidades de fluorescencia en bruto generados en el lector de placas FLIPR se exportan automáticamente y se procesan con herramientas de análisis de datos del propio laboratorio. Los datos de activación porcentual reducida para cada concentración de compuesto de prueba se ajustan con el motor de ajuste MathIQ (ID Business Solutions Limited, Surrey, RU). Se analizaron los datos mediante el ajuste de las amplitudes máximas de cambio de fluorescencia, para el flujo de Ca²⁺ para unas condiciones dadas del compuesto de prueba. Se calculan la potencias (valores de CE₅₀) de los compuestos a partir del promedio de tres pocillos de ensayo de un CRC de veinte puntos. Se expresan los valores de eficacia del compuesto de prueba (valores de Y_{máx}) con relación a una respuesta máxima a la acetilcolina en los pocillos totales.

III) Ensayo de cuantificación de Fos: Se tratan ratas Wistar macho con fármaco (1-10 mg/kg) o vehículo (2 ml/kg, sc). Dos horas después de los tratamientos, se decapitan las ratas rápidamente, se aíslan distintas regiones cerebrales de interés en hielo, se someten a congelación ultrarrápida con nitrógeno líquido y se almacenan a -80 °C. El procesamiento adicional del tejido cerebral para obtener extractos nucleares, así como para la cuantificación de Fos, concuerdan con el protocolo indicado por un kit de detección de quimioluminiscencia por ELISA disponible comercialmente (n.º de catálogo 89860, EZ-detect c-Fos Trans kit, Pierce Biotechnology Inc., Rockford, IL).

IV) Ensayo Set-Shift disociado de MK-801 en ratas: En este ensayo se usa una modificación del protocolo descrito por Stefani y col. (Behavioral Neuroscience, 2003, 117: 728-737). En este ensayo se evalúa la capacidad de los compuestos de prueba para revertir una deficiencia funcional inducida por MK-801 (0,03 mg/kg, i.p., dosis única).

La actividad de los compuestos específicos descritos en el presente documento y probados en el ensayo anterior (II) se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1

			
Número de ejemplo	R ₁	FLIPR de α7 (CE ₅₀ , nM)	Puntuación de FLIPR de la actividad de α7 ^a (CE ₅₀ , nM)
1			+++
2		NP	

^a Actividad basada en valores de CE₅₀, nM: +++ = < 100 nM; ++ = 100 - 1000 nM; + = 1000 - 100000 nM ; ^bNP = no probado.

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

Los compuestos de fórmula I se unen a alfa 7 y pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos afectivos y trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, otro aspecto es una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia o de la enfermedad de Alzheimer.

5 Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

10 Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la esquizofrenia.

Otro aspecto es un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

15 Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos cognitivos.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la artritis reumatoide.

20 Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la artrosis.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la colitis ulcerosa.

25 Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de la diabetes.

30 "Paciente" significa una persona adecuada para el tratamiento como lo entienden los médicos generales en el campo de los trastornos afectivos y los trastornos neurodegenerativos.

"Tratamiento" y los términos relacionados se usan como lo entienden los médicos generales en el campo de los trastornos afectivos y los trastornos neurodegenerativos.

35 En general, los compuestos de la presente invención se dan como composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Son vehículos farmacéuticamente aceptables los vehículos comúnmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones engloban todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluidas, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan mediante técnicas de formulación comunes y, en general, se usan excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17^a edición, 1985.

45 Normalmente, las composiciones sólidas se formulan en unidades de dosificación y son preferentes las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta 1.000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, es de 0,25-1.000 mg/unidad.

50 Las composiciones líquidas suelen estar en intervalos de dosificación unitaria. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, es de 1-100 mg/ml.

55 En general, la pauta posológica será similar a la de otros agentes usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuestos por vía oral y menos por vía parenteral. No obstante, la pauta posológica específica la determinará un facultativo según su criterio médico razonable.

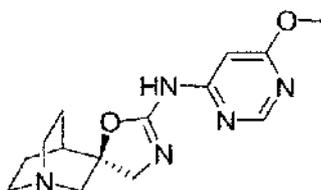
Descripción de modos de realización específicos

65 Se realizaron espectro de RMN de ¹H en un instrumento de Bruker a 500, 400 o 300 MHz y se comunicaron los desplazamientos químicos en ppm (δ) con referencia al tetrametilsilano (δ = 0,0). Todas las evaporaciones se llevaron a cabo a presión reducida. A menos que se indique lo contrario, los análisis de CL/EM se llevaron a cabo en

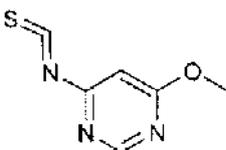
un instrumento de Shimadzu con una columna S10 de 4,6 x 50 mm en fase inversa Phenomenex-Luna a un caudal de 4 ml/min con un gradiente de TFA en metanol al 0,1 %/agua [0-100 % en 3 min, con un tiempo de funcionamiento de 4 min] y un detector de UV fijado a 220 nm o con una columna C18 5u de 4,6 x 50 mm en fase inversa Gemini a un caudal de 5 ml/min con un gradiente de a 10 acetato de amonio y acetonitrilo 10 mM/agua [5-95 % en 3 min, con un tiempo de funcionamiento de 4 min] y un conjunto detector de UV fijado a 220 nm (espectrometría de masas de ion negativo). A menos que se indique lo contrario, la purificación se podría realizar con una columna C18 preparativa con gradientes de metanol y agua con un contenido del 0,1 % en ácido trifluoroacético (TFA), y con el uso de un sistema de cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento de Shimadzu con una columna S5 de 30 x 100 mm XTERRA a 40 ml/min de caudal con un gradiente de 12 min. La presente invención se refiere únicamente a los ejemplos específicos englobados por el presente juego de reivindicaciones. Todas las demás estructuras son modos de realización de referencia.

Ejemplo de referencia 1

15 *(R)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina*

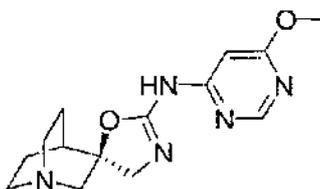


20 *EtapA A: 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina*



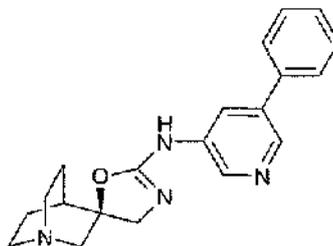
A una solución naranja brillante de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,99 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió 6-metoxipirimidin-4-amina (1 g, 8 mmol). Se agitó la solución naranja a temperatura ambiente durante 18 horas. La CL/EM mostró el producto deseado como uno de los picos principales. Se concentró la solución naranja intenso y se filtró el residuo restante. Se purificó el filtrado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 10-50 %) para obtener 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina (0,72 g, 4,3 mmol, rendimiento del 54 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (1 H, d, J=5,79 Hz), 6,95 (1 H, d, J=5,79 Hz), 3,92 (3 H, s). EM (CL/EM) T.R. = 3,15; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,1$.

30 *EtapA B: (R)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina*

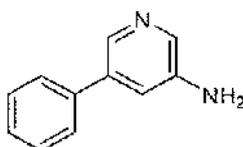


35 A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (de la etapa B del ejemplo 21) (0,34 g, 1,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,22 g, 3,74 mmol) y 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina (0,25 g, 1,5 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,7 ml, 4,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla y se purificó por cromatografía en gel de sílice ([metanol:hidróxido de amonio 9:1]/cloroformo al 5-15 %) para obtener (R)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0,21 g, 0,72 mmol, rendimiento del 48,2 %) como un sólido blanco. P.F. 186-8 °C. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (1 H, s), 6,17 (1 H, s. a.), 3,92 - 4,04 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J=10,32 Hz), 3,12 - 3,23 (1 H, m), 2,98 - 3,12 (1 H, m), 2,67 - 2,97 (4 H, m), 2,11 (2 H, s. a.), 1,48 - 1,82 (3 H, m). EM (CL/EM) T.R. = 0,82; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,3$.

45

Ejemplo de referencia 2*(R)-N-(5-fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina*

5

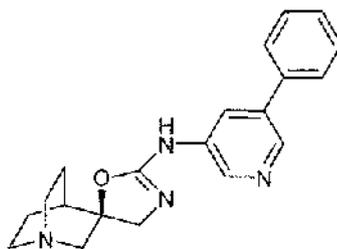
Etapa A: 5-fenilpiridin-3-amina

10

Se calentó una mezcla de 5-bromopiridin-3-amina (248 mg, 1,43 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50,4 mg, 0,04 mmol), tolueno (3 ml), carbonato de sodio (2 M, 3 ml, 6 mmol) y ácido fenilborónico (195 mg, 1,60 mmol) disuelto en etanol (3 ml) durante 4 horas en un baño de aceite a 90 °C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se lavó una vez más con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 80 %) para obtener 5-fenilpiridin-3-amina (31,9 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 13 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 - 8,42 (m, 1 H), 8,02 - 8,20 (m, 1 H), 7,32 - 7,62 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,06 - 7,20 (m, 1 H). EM (CL/EM) T.R. = 0,91; [M+H]⁺ = 171,09.

15

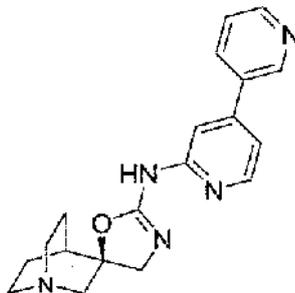
20

Etapa B: (R)-N-(5-fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

Se preparó (R)-N-(5-fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **ejemplo de referencia 1, etapas A-B** con 5-fenilpiridin-3-amina (**de la etapa A anterior**) como material de partida. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8,40 (s. a., 2 H), 7,66 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,43 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 3,79 - 4,02 (m, 1 H), 3,51 - 3,68 (m, 1 H), 3,22 (d, J=14,95 Hz, 1 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 2,72 - 2,99 (m, 3 H), 2,14 (s. a., 2 H), 1,76 (dd, J=9,31, 4,12 Hz, 3 H), 1,12 - 1,35 (m, 1 H). EM (CL/EM)

30

T.R. = 0,90; [M+H]⁺ = 335,17.

Ejemplo 1*(R)-N-(3,4-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina*

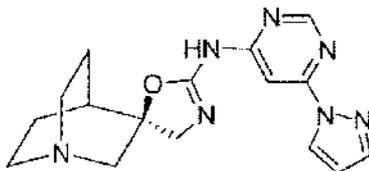
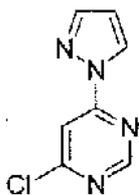
5

Se preparó (R)-N-(3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido piridin-3-ilborónico y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) y diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **ejemplo de referencia 2, etapas A-B**. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,95 (s. a., 2 H), 8,66 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,14 (s. a., 1 H), 7,54 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,26 (s. a., 2 H), 3,85 (s. a., 1 H), 3,58 (s, 1 H), 3,00 (s. a., 2 H), 2,67 (s. a., 4 H), 1,90 (s. a., 2 H), 1,59 (s. a., 2 H), 1,45 (s. a., 1 H). EM (CL/EM) T.R. = 0,12; [M+H]⁺ = 336,18.

10

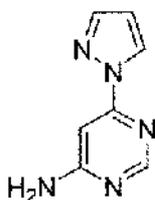
Ejemplo 2

15

(R)-N-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina20 *Etapas A: 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina*

Se agitó una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (5,96 g, 40 mmol), 1H-pirazol (2,72 g, 40,0 mmol) y carbonato de cesio (13,03 g, 40,0 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la reacción en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se concentraron las capas orgánicas combinadas y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 240 g de gel de sílice con acetato de etilo en hexano del 0 al 20 % para proporcionar 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina (4,80 g, rendimiento del 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,77 (1 H, d, J=0,76 Hz), 8,55 (1 H, d, J=2,77 Hz), 7,96 (1 H, d, J=1,01 Hz), 7,80 (1 H, d, J=1,01 Hz), 6,51 (1 H, dd, J=2,64, 1,64 Hz).

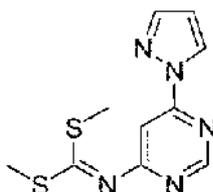
30

CLEM: TR = 0,86 min, MH⁺ = 181,1.*Etapas B: 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina*

35

Se calentó una solución de 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,31 g, 7,25 mmol) en amoníaco 2 M (20 ml, 40,0 mmol) / isopropanol a 80 °C en un vial cerrado durante 24 h. Se almacenó la reacción a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtró el precipitado sólido y se secó para dar 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (1,15 g, rendimiento del 98 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (1 H, dd, J=2,52, 0,50 Hz), 8,30 (1 H, d, J=0,76 Hz), 7,82 (1 H, d, J=1,01 Hz), 7,19 (2 H, s.a.), 6,88 (1 H, d, J=1,01 Hz), 6,55 (1 H, dd, J=2,64, 1,64 Hz). CLEM: TR = 0,52 min, MH⁺ = 162,1.

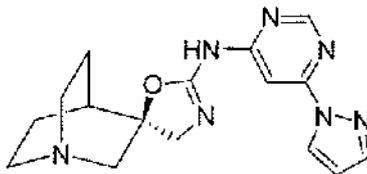
Etapa C: dimetil 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato



10

A una solución de 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (1,0 g, 6,20 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió gota a gota NaOH 10 M (1,24 ml, 12,4 mmol), disulfuro de carbono (0,933 ml, 15,5 mmol), NaOH (1,24 ml, 12,4 mmol) y yodometano (0,966 ml, 15,5 mmol) a intervalos de 15 min. Se mantuvo la agitación durante la noche y se vertió la mezcla en agua. Se filtró el precipitado color canela, se lavó con agua y se secó para proporcionar dimetil 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato (136 mg, rendimiento del 8 %). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,74 (1 H, d, J=1,01 Hz), 8,64 (1 H, d, J=2,52 Hz), 7,82 (1 H, d, J=1,26 Hz), 7,40 (1 H, d, J=1,01 Hz), 6,57 (1 H, dd, J=2,64, 1,64 Hz), 2,58 (6 H, s). CLEM: TR = 0,96 min, MH⁺ = 266,1.

20 *Etapa D: (R)-N-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina*

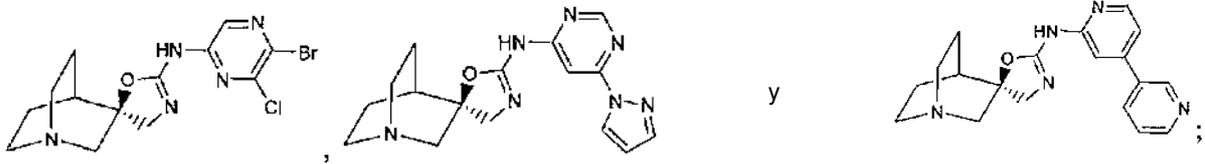


Se agitó una suspensión de diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (135 mg, 0,59 mmol), dimetil 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato (130 mg, 0,49 mmol) y carbonato de cesio (399 mg, 1,23 mmol) en DMF (1,2 ml) a 75 °C durante 2 h. Se concentró la reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 40 g de gel de sílice con un ciclo previo de [MeOH/NH₄OH 95:5] en EtOAc al 1 % y después [MeOH/NH₄OH 95:5] en CHCl₃ al 1 % isocrático para proporcionar (R)-N-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (105 mg, rendimiento del 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,46 (1 H, s. a.), 8,58 (1 H, d, J=1,01 Hz), 8,50 (1 H, dd, J=2,64, 0,63 Hz), 7,74 (1 H, d, J=1,01 Hz), 7,47 (1 H, s. a.), 6,44 (1 H, dd, J=2,64, 1,64 Hz), 3,98 (1 H, d, J=9,57 Hz), 3,65 (1 H, d, J=9,57 Hz), 3,39 (1 H, dd, J=14,86, 1,51 Hz), 2,71 - 3,09 (5 H, m), 2,10 - 2,26 (2 H, m), 1,69 - 1,80 (1H, m), 1,48 - 1,64 (2 H, m). CLEM: TR = 0,51 min, MH⁺ = 326,2.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, artritis reumatoide, artrosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes.

15 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento de la esquizofrenia.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.