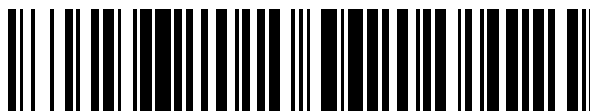


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 932**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61P 25/30	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61P 25/22	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2010 E 10750186 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2519514**

54 Título: **Ligandos del receptor nicotínico neuronal de la acetilcolina $\alpha_4\beta_2$**

30 Prioridad:

29.12.2009 IN CH31952009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2015

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara
Hills
Hyderabad 500 034, Andra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;
KUMAWAT, KANA RAM;
AHMAD, ISHTIYAQUE;
JAYARAJAN, PRADEEP;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
KANDIKERE, NAGARAJ VISHWOTTAM;
MUDIGONDA, KOTESHWARA y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

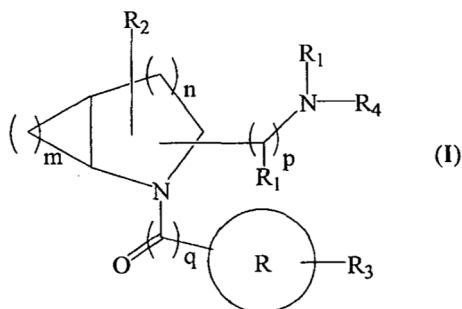
ES 2 552 932 T3

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

Ligandos del receptor nicotínico neuronal de la acetilcolina $\alpha_4\beta_2$

- 5 Se describe a continuación, un nuevo ligando del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ de fórmula (I), y sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.



Lo que se describe se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos nuevos que se han indicado, y sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento de varias enfermedades que están relacionadas con los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

Antecedentes de la invención

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) o receptores nicotínicos neuronales (NNR) median un intervalo muy amplio de efectos fisiológicos y han sido seleccionados para tratamiento terapéutico de varias enfermedades. Los nAChRs que pertenecen a la súper familia de canales de iones calibrados para los ligandos (LGIC), están ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Los NNR se interpreta que juegan un importante papel en la regulación de la función del SNC y en la liberación de muchos neurotransmisores. Habitualmente, los NNR están contruidos a partir de un conjunto pentamérico de proteínas sub-unidades. Se han identificado hasta la fecha, diecisiete sub-unidades de nAChR, que se han identificado como α_2 - α_{18} , β_1 - β_4 , γ , δ y ϵ . De estas sub-unidades, ocho α neuronales (α_2 hasta α_9) y tres β neuronales (β_1 hasta β_4), existen claramente en el cerebro de los mamíferos. (Ver por ejemplo, Monteggia LM y otros, Cloning and transient expression of genes encoding the human alpha4 and beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits, Gene: 1995, 155:189-193; Graham A y otros, Immunohistochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum, Neuroscience. 2002; 113:493-507). También existen muchos complejos de nAChR funcionalmente distintos; como un pentámero funcional homomérico o combinaciones de diferentes sub-unidades pueden formar complejos conjuntamente (ver, por ejemplo, Hogg, R.C. y otros, Nicotinicacetylcholine receptors: from structure to brain function, Rev. Physiol, Biochem. Pharmacol, 2003, 147: 1-46).

La identificación de la familia de genes que codifican para los nAChR y un mayor conocimiento de su expresión y función en el sistema nervioso central han conducido a una atención creciente con respecto a su potencial como objetivo de medicamentos. (Ver ejemplos, Hogg R.C y otros, Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets, Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. 2004, 3: 123-130; Suto y otros, Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as drug targets, Expert Opin. Ther. Targets 2004, 8: 61-64).

Hay muchas utilizaciones terapéuticas potenciales para los ligandos del receptor nicotínico neuronal $\alpha_4\beta_2$ en humanos, basados en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$ han sido implicados en diferentes terapias tales como, enfermedades cognitivas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, déficit de atención/ alteración de hiperactividad, Esquizofrenia y síndrome de Tourette (Ver ejemplos, Newhouse y otros, Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance, Curr. Opin. Pharmacol. 2004, 4: 36-46; Levin E.D. y otros, Nicotinic Treatment for Cognitive Dysfunction, Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. 2002, 1: 423-431; Graham A.J. y otros, Human Brain Nicotinic Receptors, their Distribution and Participation in Neuropsychiatric Disorders, Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. 2002, 1: 387-397; McEvoy J.P y otros, The Importance of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Tourette's Syndrome, Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. 2002, 1:433-422).

Los estudios realizados en una serie de modelos de dolor en roedores han demostrado que los ligandos del receptor $\alpha_4\beta_2$ tienen potencial de tratamiento altamente eficaz en una serie de estados de dolor e inflamación. (Ver ejemplos,

Vincler y otros, Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14: 1191-1198; Decker MW y otros, The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2001 Oct; 10(10): 1819-30; Miao y otros, Central terminals of nociceptors are targets for nicotine suppression of inflammation, *Neuroscience* 2004, 123: 777-84).

Se han hecho esfuerzos significativos para comprender la neurotransmisión hipercolinérgica, que está asociada con estados de depresión, sugiriendo que se puede mediar a través de una activación excesiva del receptor nicotínico neuronal y que las acciones terapéuticas de muchos antidepresivos pueden ser, en parte, mediadas por la inhibición de estos receptores. Por tanto, los ligandos del receptor nicotínico neuronal $\alpha_4\beta_2$ pueden representar una nueva clase de agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades de depresión y de ansiedad (Ver ejemplos, Shytle y otros, Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants, *Mol. Psychiatry* 2002, 7: 525-35; Shytle y otros, Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders: preliminary controlled evidence with mecamylamine, *Depress. Anxiety*, 2002, 16: 89-92). Estudios recientes han informado también de que los nAChR juegan un papel en las enfermedades neurodegenerativas. La nicotina y ligandos de subtipo selectivo nAChR pueden proporcionar neuroprotección en sistemas de cultivos de células in-vitro y en modelos de animales en estudios in-vivo de dichas enfermedades. (Ver ejemplos, O'Neil y otros, The role of neural nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration, *Curr. Drug targets: CNS Neurol. Disord.* 2002, 1: 399-411).

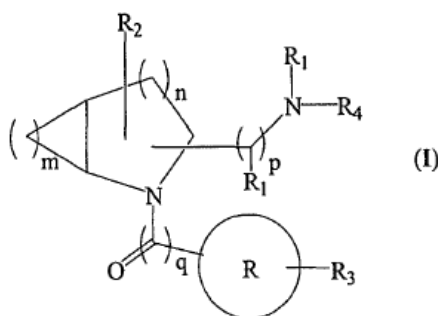
El subtipo de nAChR $\alpha_4\beta_2$ tiene la mayor afinidad para la nicotina y es el candidato primario para mediar los efectos centrales de la nicotina. La exposición crónica a la nicotina (en humanos, animales y sistemas de cultivo de células) conducen a un incremento del número de nAChR $\alpha_4\beta_2$ (regulación ascendente), con implicaciones funcionales para retirada. Estos estudios sugieren que los ligandos del receptor nicotínico neuronal $\alpha_4\beta_2$ juegan un papel crítico en el tratamiento de la adicción. (Dwoskin y otros, A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse, *Biochem. Pharmacol.* 2002, 63: 89-98; Coe y otros., 3,5-Bicyclic aryl piperidines: a novel class of $\alpha_4\beta_2$ nAChR partial agonists for smoking cessation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15: 4889-97). Los ligandos del receptor $\alpha_4\beta_2$ se espera también que sean de utilidad en el tratamiento de la obesidad, (Li y otros., Nicotine, body weight and potential implications in the treatment of obesity, *Curr. Top. Med. Chem.* 2003, 3: 899-919).

Tomados conjuntamente, los estudios anteriores sugieren fuertemente que compuestos que son moduladores del receptor $\alpha_4\beta_2$, es decir, ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas que incluyan el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit en memoria, cognición y aprendizaje, tales como Alzheimer y desórdenes de déficit de atención; tratamiento de desórdenes de personalidad tales como, esquizofrenia; el tratamiento de desórdenes de conducta, por ejemplo, ansiedad, depresión y desórdenes obsesivo compulsivos; el tratamiento de dolor e inflamación; el tratamiento de desórdenes del movimiento o motrices, tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular o trauma craneal o retirada de adicción a drogas, incluyendo adicción a la nicotina, alcohol y otras sustancias de drogas y la obesidad.

Las publicaciones de patentes W02008057938 (A1), US20040192673 (A1) y EP296560 (B1) han dado a conocer series de compuestos como ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina y se ha indicado que son útiles para el tratamiento de diferentes desórdenes del SNC. Si bien se han dado a conocer algunos compuestos de receptor nicotínico de acetilcolina, continúa existiendo la necesidad de compuestos útiles para modular los receptores nicotínicos de acetilcolina. En las investigaciones de los inventores en el área de receptores nicotínicos de acetilcolina, estos han descubierto que compuestos bicíclicos de fórmula (I) demuestran una muy elevada afinidad con el receptor nicotínico de acetilcolina. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento/ prevención de una variedad de desórdenes del sistema nervioso central o desórdenes afectados por los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos ligandos del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ de fórmula (I), y sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.



en la que ® representa piridina, benzofurano, piracina, quinolina, indol o furano;

R₁ representa hidrógeno o metilo;

R₂ representa hidrógeno;

R₃ representa hidrogeno, bromo, cloro, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroxilo y trifluorometilo;

R₄ representa hidrógeno o metilo; opcionalmente R₁ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno pueden formar pirrolidona, morfolina y piperazina.

"m" representa 1;

"n" representa 1;

"p" representa 0 a 2;

"q" representa 0 a 1; o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

Lo que se describe en este documento se refiere a la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), para fabricar un medicamento para el tratamiento de varias alteraciones que están relacionadas con receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

Específicamente, los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de varias alteraciones, tales como ansiedad, enfermedad de alzheimer, depresión, alteraciones convulsivos, alteraciones cognitivas de la memoria, ADHD (Alteraciones de Deficiencia de Atención/ Síndrome de Hiperactividad), dolor, psicosis, depresión psicótica, enfermedad de parkinson, esquizofrenia, alteraciones del sueño, Síndrome de abstinencia de abuso de drogas, alteraciones cognitivas ligeras y obesidad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de, como mínimo, un compuesto de fórmula (I), y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con, como mínimo, un portador adecuado, diluyentes, coadyuvantes o excipientes.

En otro aspecto, la invención da a conocer también un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para su utilización en diagnóstico médico o en terapia, así como la utilización del compuesto radiomarcado de fórmula (I) para preparar un medicamento útil en el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

En otro aspecto, lo que se describe se refiere al uso del compuesto aquí descrito en combinación con, al menos, otro producto activo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones.

En otro aspecto adicional, lo que se describe en esta invención se refiere a composiciones que comprenden compuestos de fórmula (I) y procedimientos para su utilización.

En otro aspecto adicional, esta invención se refiere además al procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representativos que se describen aquí incluyen los que se especifican a continuación, así como, sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

Clorhidrato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-dimetilamina;

[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina;

Tartarato de furano-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona;

Clorhidrato de N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina;

Tartarato de N-[2-(S-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0] hex-3-ilmetil]etilamina;

Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-pirrolidin-1-ilmetil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;

Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(morfolin-4-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0] hexano;

2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(piperazin-1-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;

N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina;

N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina;

- Fumarato de N-[2-(5-Cloropiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]metilamina;
 Fumarato de [2-(5-Cloropiridin-3-il)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]metilamina;
 Fumarato de N-[2-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]metilamina;
 N-[2-(5-Isopropoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina;
 5 Fumarato de [2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina;
 Fumarato de [2-(3-Bromo-2-etoxipiridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il-metil]metilamina;
 N-[2-(3-Hidroxi pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil] metilamina;
 Fumarato de N-(2-(pirimidin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)metil amina;
 Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metil amina;
 10 Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Fumarato de N-(2-(2-cloro piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Fumarato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Bitartrato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)metil amina;
 Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 15 Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina;
 Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina;
 Tartrato de benzofurano-2-il-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)metanona;
 Tartrato de (7-Bromo benzofurano-2-il)-(3-metilam inometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona;
 20 (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(1H-indol-2-il)-metanona;
 Tartrato de (3-Aminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) furano-2-il metanona;
 Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) (5-bromo piridin-3-il) metanona;
 Tartrato de (3-Aminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-2-il metanona;
 Tartarato de (3-Aminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-3-il metanona; y
 25 Tartarato de (3-Aminometil-2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-4-il metanona; o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada

- 30 Si no se indica de otro modo, los siguientes términos utilizados en la descripción y reivindicaciones tienen los significados siguientes:

El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Comprende isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis-trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros). También incluye rotámeros, que son conformadores que difieren por rotación alrededor de un solo enlace σ .
 Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento” abarcan todos los significados, tales como los preventivos, profilácticos y paliativos.

40 La frase “sales farmacéuticamente aceptables” indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, efectuándose el tratamiento del mamífero con ellos.

45 La frase “Cantidad farmacéuticamente efectiva” se define como la cantidad de un compuesto que se describe aquí que (i) trata o previene la enfermedad, estado o alteración en particular, (ii) atenúa, aminora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado o alteración en particular, (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o alteración en particular, que se han descrito aquí.

50 Se han utilizado reactivos comerciales sin otra purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 – 30 °C. Se tomaron IR utilizando KBr y en un estado sólido. Si no se indica de otro modo, todos los espectros de masas fueron llevados a cabo utilizando condiciones ESI. Se registraron ^1H -RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (99,8% D). Se utilizó TMS como norma interna de referencia. Los valores de desplazamiento químico son expresados en partes por millón (δ). Se utilizaron las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, bs=singlete amplio, d=doblete, t=tripleto, q=cuartete, qui=quintete, h=heptete, dd=doblete doble, dt=tripleto doble, tt=triple de tripletes, m=multiplete. La cromatografía se refiere a cromatografía de columna, llevada a cabo utilizando gel de sílice de malla 100 - 200 y realizada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía flash).

60 Los compuestos que se describen pueden ser utilizados en combinación con otros agentes terapéuticos o sistemas utilizados para el tratamiento o prevención de los estados que se han indicado anteriormente. Tales agentes o sistemas incluyen receptores 5-HT₁₋₇, agonistas inversos GABA y otros receptores nicotínicos de acetilcolina.

65 En la combinación que se describe, los compuestos descritos y los asociados de combinación mencionados anteriormente, se pueden administrar separadamente (por ejemplo, un kit de partes) o conjuntamente en una composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula o tableta). Además, la administración de un elemento de la

combinación que se describe puede ser anterior, simultáneo o subsiguiente a la administración del otro elemento de la combinación que se describe puede ser anterior, simultáneo o subsiguiente con la administración del otro elemento de la combinación. Si los compuestos que se describen y el uno o más ingredientes adicionales activos están presentes en formulaciones separadas, estas formulaciones separadas pueden ser administradas simultáneamente o secuencialmente.

Por lo tanto, lo que se describe en esta descripción se refiere a la utilización de un compuesto, de acuerdo con la presente invención, en combinación, como mínimo, con otro ingrediente activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones.

Numerosos radioisótopos se encuentran a disposición, incluyendo isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, yodo, flúor, bromo y cloro. Por ejemplo: ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br y ^{36}Cl .

Un compuesto de fórmula general (I) puede ser radiomarcado utilizando técnicas estándar conocidas en química orgánica. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) radiomarcado con radioisótopos como un sustituyente en uno de los materiales iniciales o en un intermediario utilizado en la síntesis del compuesto de fórmula (I).

La síntesis de compuestos radiomarcados puede ser llevada a cabo, convenientemente, por un suministrador de radioisótopos especializado en síntesis de compuestos sonda radiomarcados, tales como Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotopes Laboratories, Inc. Andover, MA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc. & St. Louis, MO;

Los análogos radiomarcados de compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados en estudios clínicos para evaluar el papel de los ligandos del receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$, en una variedad de áreas de enfermedades, en las que se cree que están involucrados los ligandos del receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$.

Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) son útiles como agentes de formación de imagen y biomarcadores para terapia médica y diagnóstico. Estos compuestos radiomarcados son también útiles como herramientas farmacológicas para estudiar funciones del receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ y su actividad. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son, particularmente, útiles en SPECT (tal como tomografía de compuestos por emisión de fotón único) y en PET (tomografía por emisión de positrón).

Composiciones farmacéuticas

Con el fin de utilizar los compuestos de la fórmula (I) en terapia, serán formulados normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica normal.

Las composiciones farmacéuticas que se describen pueden ser formuladas de manera convencional utilizando uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Así pues, los compuestos activos que se describen pueden ser formulados para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o bien, en una forma de administración adecuada por inhalación o insuflaciones.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pre-gelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estereato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (almidón de patata o glicolato de almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Las tabletas pueden ser recubiertas mediante procedimientos bien conocidos en esta técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de su utilización. Dichas preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como, agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal la composición puede adaptar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos activos que se describen pueden ser formulados para administración parenteral por inyección, incluyendo la utilización convencional de técnicas de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos de aceite o acuosos y, pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión,

estabilización y/o dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede adoptar forma para su reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

- 5 Los compuestos activos que se describen pueden ser formulados también en composiciones de administración rectal, tales como, supositorios o enemas de retención, conteniendo, por ejemplo, bases de supositorios convencionales, tales como, manteca de cacao u otros glicéridos.

- 10 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos descritos son suministrados, convenientemente, en forma de un pulverizador de aerosol a partir de un recipiente a presión o un nebulizador o de una cápsula, utilizando un inhalador o insufladores. En el caso de un aerosol a presión, puede ser utilizado un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, y la unidad de dosificación puede ser definida disponiendo una válvula para facilitar una cantidad medida. El medicamento para un contenedor a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, mientras que para una cápsula debe adoptar, preferentemente, forma de polvo.
- 15 Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, a partir de gelatina) para su utilización en un inhalador o insuflador pueden ser formulados conteniendo una mezcla de polvo de uno de los compuestos que se describen en esta descripción y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

- 20 Las formulaciones de aerosol para tratamiento de los estados a los que se ha hecho referencia (por ejemplo, migraña) en los humanos adultos promedio se dispone, preferentemente, de manera que cada dosis medida o "proyección" de aerosol contiene 20 µg a 1000 µg del compuesto que se describe. La dosis diaria total con un aerosol se encontrará dentro de un intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede tener lugar varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, facilitando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

- 25 Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula general (I) se puede utilizar para producir un medicamento, junto con productos farmacéuticos auxiliares convencionales, portadores y aditivos.

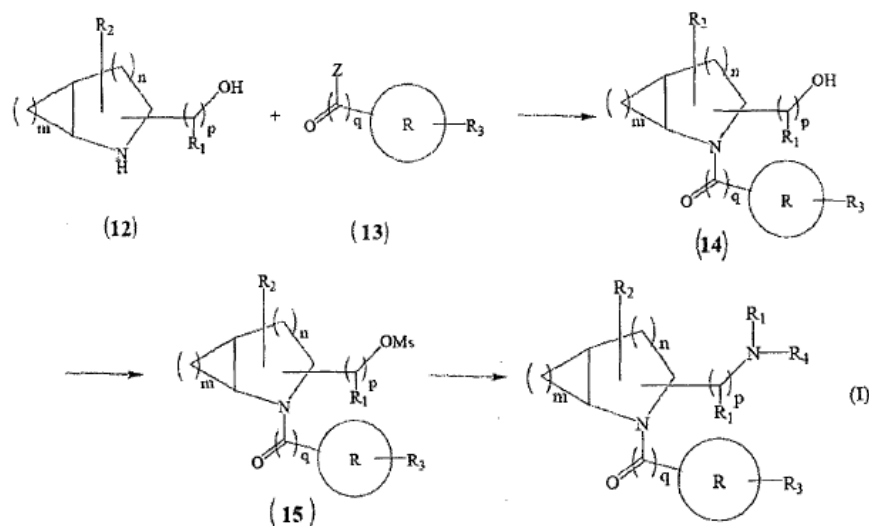
- 30 Esta terapia incluye múltiples posibilidades: por ejemplo, administrar dos compuestos compatibles simultáneamente en forma de una dosis única o administrar cada compuesto individualmente en una dosis separada; o, si se requiere, en el mismo intervalo de tiempo o, separadamente, a efectos de hacer máximo el efecto beneficioso o minimizar los posibles efectos secundarios de los medicamentos de acuerdo con los principios de farmacología conocidos.

- 35 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como, la ruta de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia que se hace en esta descripción a la cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I), se refiere a los factores antes mencionados. Una dosis propuesta de los compuestos activos que se describen, ya sea para administración oral, parenteral, nasal o bucal, a un humano adulto promedio, para el tratamiento de los estados a los que se ha hecho referencia, es de 0,1 a 200 mg del ingrediente activo por unidad de dosis que se pueda administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

40

Procedimiento de preparación

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por el **esquema I** que se muestra a continuación.



Esquema I

En la anterior fórmula (13), el símbolo "Z" representa halógeno. El compuesto de fórmula (12) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (13) para formar el compuesto de fórmula (14). El grupo hidroxilo de fórmula (14) es convertido en grupo mesilato, formando un compuesto de fórmula (15). El compuesto de fórmula (15) es tratado con alquilaminas para formar el compuesto de la fórmula (I).

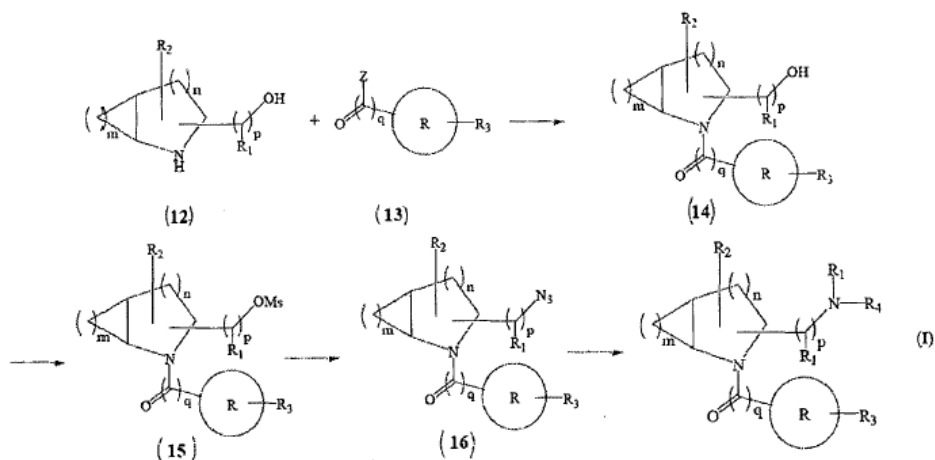
En la primera etapa de la preparación mencionada, el compuesto de fórmula (12) es acoplado con un compuesto de fórmula (13) en presencia de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) y catalizadores de paladio para obtener el compuesto de fórmula (14). Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente, tal como, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y utilizando, preferentemente, 1,4-dioxano. La reacción puede ser realizada en presencia de una base, tal como, terbutóxido sódico, terbutóxido potásico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro de sodio, carbonato de cesio o mezclas de los mismos y, preferentemente, utilizando, terbutóxido sódico. La reacción es llevada a cabo utilizando ligando de fosfino, tales como, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, Xantfos, dppf, cy3p, Tol3P o mezcla de los mismos, preferentemente, utilizando 2,2'-bis(difenilfosfino)-1, 1'-binaftil. Los reactivos de paladio incluyen Pd(oAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf)Cl₂, Pd(pph₃)₂Cl₂, Pd(pph₃)₄ y Pd(dba)₂ y, preferentemente, Pd₂(dba)₃. La temperatura de reacción puede estar comprendida desde la temperatura ambiente hasta 150 °C, basándose en la elección del disolvente y, preferentemente, a una temperatura en un intervalo de 90 °C a 130 °C. La reacción puede ser llevada a cabo también en condiciones de microondas. La duración de la reacción puede variar entre 10 y 25 horas, preferentemente, en un periodo de 1 a 18 horas.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (14) en presencia de cloruro de metansulfonilo es convertido en el compuesto de fórmula (15) en presencia de una base. Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente tal como, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, trietilamina, tolueno, piridina, acetato de etilo, diclorometano y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando piridina y diclorometano. La reacción es llevada a cabo en presencia de una base, tal como, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato cálcico, trietilamina o N,N-Diisopropiletilamina y similares y una mezcla de los mismos y utilizando, preferentemente, trietilamina. La duración de la reacción puede variar entre 1 a 4 horas, preferentemente, un periodo de 1 a 3 horas.

En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (15) es tratado con alquilamina para formar un compuesto de fórmula general (I). Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente tal como, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares, o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando dimetilformamida. La duración de la reacción puede variar entre 16 y 30 horas, preferentemente, en un periodo de 22 a 26 horas.

El material inicial de la fórmula (12) se sintetiza tal como se ha descrito en la preparación 1. El material inicial de las fórmulas (12) y (13) puede encontrarse a disposición comercialmente o se puede preparar mediante procedimientos convencionales o por modificación, utilizando un proceso conocido.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados utilizando el siguiente **esquema II**.



Esquema II

En la fórmula anterior (13), el símbolo "Z" representa halógeno. El compuesto de fórmula (12) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (13) para formar el compuesto de fórmula (14). El grupo hidroxilo de fórmula (14) es convertido en un grupo mesitato, formando un compuesto de fórmula (15). El compuesto de fórmula (15) es tratado con una sal azida para formar el compuesto de fórmula (16). El compuesto de fórmula (16) es reducido para formar el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (12) es acoplado con un compuesto de fórmula (13) en presencia de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) y catalizadores de paladio para obtener el compuesto de fórmula (14). Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente, tal como, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y similares o una mezcla de los mismos y utilizando, preferentemente, 1,4-dioxano. La reacción puede ser efectuada en presencia de una base, tal como, terbutóxido sódico, terbutóxido potásico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato de cesio o mezcla de los mismos y, preferentemente, terbutóxido sódico. La reacción es llevada a cabo utilizando ligandos de fosfino, tales como, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, Xantfos, dppf, cy3p, Tol3P o una mezcla de los mismos, utilizando preferentemente, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los reactivos de paladio incluyen Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf)Cl₂, Pd(pph₃)₂Cl₂, Pd(pph₃)₄ y Pd(dba)₂ y, preferentemente, Pd₂(dba)₃. La temperatura de reacción puede variar de un intervalo de temperatura ambiente hasta 150 °C, basándose en la elección del disolvente y, preferentemente, a una temperatura de un intervalo de 90 °C a 130 °C. La reacción puede ser llevada a cabo también en condiciones de microondas. La duración de la reacción puede variar entre 10 y 25 horas, preferentemente, dentro de un periodo de 1 a 18 horas.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (14) en presencia de cloruro de metanosulfonilo, es convertido en un compuesto de fórmula (15) en presencia de una base. Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente tal como, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, trietilamina, tolueno, piridina, acetato de etilo, diclorometano y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando piridina y diclorometano. La reacción es llevada a cabo en presencia de una base, tal como, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato cálcico, trietilamina o N,N-Diisopropiletilamina y similares y mezclas de los mismos y, preferentemente, utilizando trietilamina. La duración de la reacción puede variar entre 1 y 4 horas, preferentemente, dentro de un periodo de 1 a 3 horas.

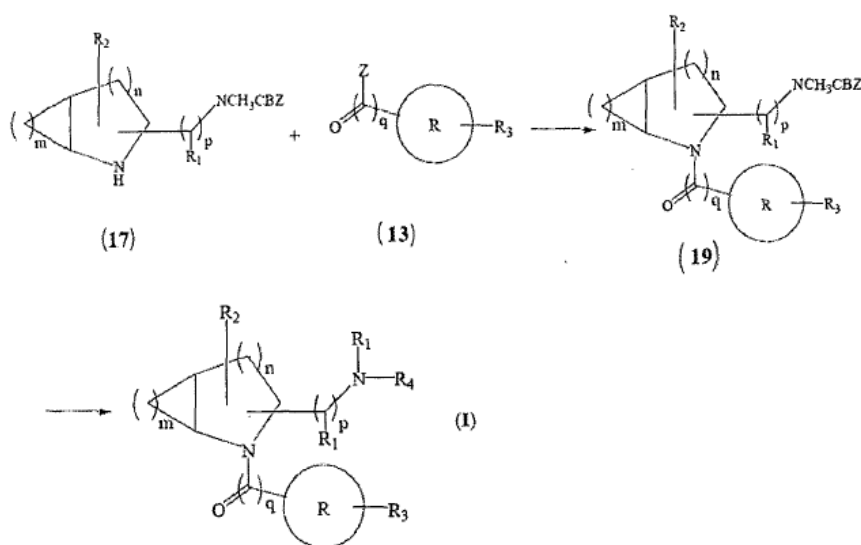
En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (15) es tratado con una sal azida para formar el compuesto de fórmula general (16). Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente tal como etanol, tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando dimetilformamida. La duración de la reacción puede variar entre 2 y 20 horas, preferentemente, dentro de un periodo de 14 a 18 horas. La temperatura de reacción puede variar desde temperatura ambiente a 150 °C, basándose en el disolvente escogido y, preferentemente, a una temperatura de un intervalo de 70 °C a 110 °C.

En la cuarta etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (16) es reducido para formar un compuesto de fórmula general (I). Esta reacción es llevada a cabo, preferentemente, en un disolvente tales como etanol, tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etilo, agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando una mezcla de THF y agua. La reacción puede ser efectuada en presencia de reactivos de fosfino, tal como triciclohexilfosfino, triortotolilfosfino, trifenilfosfino o mezcla de los mismos y,

preferentemente, utilizando trifenilfosfina. La reacción también puede ser llevada a cabo bajo atmósfera de hidrógeno, utilizando catalizadores de paladio, níquel de Raney, etc. La reacción también puede ser llevada a cabo utilizando reactivos de hidruro, tales como, NiBH_4 , LiAlH_4 , DIBAL-H, etc. La duración de la reacción puede variar entre 12 y 20 horas, preferentemente, dentro de un periodo de 14 a 18 horas. La temperatura de reacción puede variar desde -10°C a 40°C , basándose en el disolvente elegido y, preferentemente, a una temperatura comprendida entre -5°C a 35°C .

El material inicial de fórmula (12) es sintetizado tal como se describe en la preparación 1. Los materiales iniciales de las fórmulas (12) y (13) pueden encontrarse a disposición comercial o pueden ser preparados mediante procedimientos convencionales o por modificación, utilizando procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser preparados utilizando el **esquema III** que se muestra a continuación.



Esquema III

En la anterior fórmula (13), el símbolo "Z" representa halógeno. El compuesto de fórmula (17) se hace reaccionar por un compuesto de fórmula (13) para formar el compuesto de fórmula (19). El compuesto de fórmula (19) es desprotegido para formar el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior el compuesto de fórmula (17) es acoplado con el compuesto de fórmula (13) en presencia de un disolvente tal como diclorometano, 1, 4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando el diclorometano. La reacción puede ser efectuada en presencia de una base de *tert*-butoxido sódico, *tert*-butoxido potásico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato de cesio, diisopropiletilamina, trietilamina o mezclas de los mismo y utilizando, preferentemente, diisopropiletilamina. La temperatura de reacción puede encontrarse en un intervalo de 20°C a 40°C basándose en la elección del disolvente y preferentemente en la temperatura en un intervalo de 25°C a 35°C . La duración de la reacción puede variar entre 0,5 y 2 horas, preferentemente desde un periodo de 1 a 1,5 horas. Se puede utilizar opcionalmente catalizadores tradicionales tales como 4-Dimetilaminopiridina (DMAP).

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (19) es desprotegido para formar el compuesto de fórmula (I) en presencia de un disolvente tal como etanol, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares o una mezcla de los mismos y, preferentemente, utilizando etanol. La reacción es llevada a cabo en atmósfera de hidrógeno utilizando catalizadores de paladio. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 1 y 5 horas, preferentemente, de 2 a 4 horas. La temperatura de reacción puede estar comprendida en un intervalo de 20°C a 40°C basándose en la elección de disolvente y preferentemente en la temperatura en un intervalo de 25°C a 35°C .

El material inicial de fórmula (17) se ha sintetizado tal como se describe en la preparación 2. Los materiales de fórmula (17) y (13) pueden ser preparados también por procedimientos convencionales o por modificación, utilizando procesos conocidos.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento anterior de preparación que se ha descrito, pueden ser transformados en otros compuestos de la presente invención mediante otras modificaciones químicas utilizando

reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reagrupamiento, halogenación, hidroxilación, alquiltiolación, demetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, reacciones de acoplamiento utilizando metales de transición y similares.

5 Si es necesario, se puede llevar a cabo cualquiera o varias de las siguientes etapas:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- ii) retirar cualesquiera el grupo protectores, o bien
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato u otro medicamento de los mismos.

10 El proceso (i) puede ser llevado a cabo utilizando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimeración, oxidación, reducción, alquilación y sustitución nucleocíclica o electrocíclica, así como esterhidrólisis o formación de enlaces de amida.

15 En el proceso (ii) los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benziloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden ser eliminados por hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) o de forma reductiva (por ejemplo, por hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina apropiados incluyen trifluoroacetilo, que se puede eliminar mediante hidrólisis catalizada por una base o una resina en fase sólida unida al grupo benzilo, tal como resina Merrifield unida al grupo 2,6-dimetoxibenzilo (enlazado de Ellman), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

20 En el proceso (iii) se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado, tal como se ha descrito antes de manera detallada.

25 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y lo que se describe se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas, incluyendo los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden ser separadas una de otra por los métodos habituales o cualquier isómero determinado puede ser obtenido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Lo que se describe se extiende también a formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

30 Los estereoisómeros por norma se obtienen de manera general como racematos que pueden ser separados en isómeros ópticamente activos de manera conocida en sí misma. En el caso del compuesto de fórmula general (I) que tiene un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y mezclas D, L y en el caso de un compuesto de fórmula general (I) que contiene un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y lo que se describe en esta descripción se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Estos compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y por norma son obtenidos como racematos, pueden ser separados uno de otro por los procedimientos usuales o cualquier isómero determinado puede ser obtenido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible utilizar un compuesto ópticamente activo desde el inicio, un enantiómero correspondientemente activo ópticamente o un compuesto diastereomérico que es obtenido como compuesto final.

Los estereoisómeros de compuestos de fórmula general (I) pueden ser preparados por una o varias formas que se indican a continuación:

- 45 i) uno o varios de los reactivos pueden ser utilizados en su forma ópticamente activa.
- ii) se pueden utilizar en el proceso de reducción catalizadores ópticamente puros o ligandos quirales junto con catalizador metálico. El catalizador metálico puede ser de rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser, preferentemente, fosfinos quirales
- 50 iii) la mezcla de estereoisómeros se puede resolver por procedimientos convencionales tales como, la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede ser separada entonces por procedimientos tales como, cristalización fraccional, cromatografía y similares, que son seguidos por una fase adicional de aislamiento del producto ópticamente activo por hidrólisis del derivado
- 55 iv) la mezcla de estereoisómeros se puede resolver por procedimientos convencionales tales como, resolución microbiana, resolución de sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

60 Los ácidos quirales que pueden ser utilizados pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que pueden ser utilizadas pueden ser alcaloides de quinina, brucina o aminoácidos básicos tales como, lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico, lo que se describe en esta descripción se refiere a todos estos isómeros geométricos.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los técnicos en la materia e incluyen las que se derivan en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tal como sales de adición de ácido formadas con ácidos

inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maléico, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzóico, p-toluico, p-toluensulfónico, p-metansulfónico o ácido naftalensulfónico. La presente descripción comprende, dentro de su ámbito, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de lo que se describe, se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, t-butoxido potásico, hidróxido cálcico, acetato cálcico, cloruro cálcico, hidróxido de magnesio, cloruro magnesio y similares. Se pueden utilizar disolventes tales como, agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, isopropil éter o mezcla de los mismos.

Ejemplos

Los compuestos que se describen en esta descripción fueron preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos, utilizando materiales apropiados y se indican a título de ejemplo mediante los ejemplos específicos siguientes. Los compuestos más preferentes descritos son cualesquiera o la totalidad de los específicamente indicados en los ejemplos. Los siguientes ejemplos muestran además, detalles para la preparación de los compuestos que se describen. Los técnicos en la materia comprenderán fácilmente que se pueden utilizar para preparar estos compuestos variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los procesos de preparación siguientes.

Preparación 1: Preparación del 2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metanol

Etapas (i): Preparación del 5-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)pirrolidin-2-ona

Una solución enfriada con hielo de 5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (5 gramos, 43,4 mmol) en diclorometano (174 ml) se añadió imidazol (6,5 gramos, 95,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (530 mg, 4,3 mmol) seguido de cloruro de tert-butildifenilsililo (12,53 gramos, 45,57 mmol). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con agua, solución salina y secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de 15,37 gramos, de líquido gomoso, que fue tomado para la siguiente reacción sin otra purificación.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,65-7,63 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 3,9, 10,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,05 (s, 9H);

Masa (m/z): 354 [M+H⁺].

Etapas (ii): Preparación del tert-butil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución agitada del compuesto anteriormente conseguido (15,35 gramos, 43,42 mmol) en acetonitrilo (174 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (6,36 gramos, 52,1 mmol) y tert-butildicarbonato (11,0 ml, 47,8 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua, solución salina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice de malla 230 - 400 obteniendo el compuesto del título en forma de 18,28 gramos de un sólido. Rendimiento: 93% para las dos etapas.

Intervalo de temperatura de fusión: 105,9-108,3 °C.

IR (cm⁻¹): 2953, 2930, 1747, 1709, 1471, 1431, 1311, 1111, 742, 705;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,64-7,56 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 4,2, 10,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 2,3, 10,5 Hz, 1H), 2,78 (ddd, J = 10,4, 10,4, 17,6 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 3,2, 8,8, 17,6 Hz, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,04 (s, 9H);

Masa (m/z): 454 [M+H⁺].

Etapas (iii): Preparación del tert-butil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-5-hidroxi pirrolidin-1-carboxílico

A la solución agitada del compuesto obtenido anteriormente (18,27 gramos, 40,28 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml), se añadió a -78°C una solución de trietilborohidruro de litio (1M en tetrahidrofurano, 44,3 ml). Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción fue interrumpida añadiendo solución saturada de bicarbonato sódico (68 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 0°C, se añadió peróxido de hidrógeno (30% p/v, 1,3 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las dos capas fueron separadas, la capa acuosa fue extraída con diclorometano y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de 20,0 gramos de un líquido gomoso, que era suficientemente puro para tomarlo para la siguiente reacción. Rendimiento: 95,7%.

IR (cm⁻¹): 3444, 2960, 2931, 1681, 1392, 1166, 1112, 702;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,71-7,60 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 6H), 5,52-5,43 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75-3,52 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,06 (s, 9H);

Masa (m/z): 456 [M+H⁺].

Etapla (iv): Preparación del tert-butil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-5-metoxipirrolidin-1-carboxílico

A una solución enfriada en hielo del compuesto obtenido anteriormente (18,34 gramos, 40,2 mmol) en metanol (160 ml), se añadió paratolueno sulfonato de piridinio (p-PTS, 1,0 gramo, 4,02 mmol). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 2 horas. Se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,04 mmol) y se eliminaron los volátiles a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo una mezcla isomérica del compuesto del título en forma de 18,1 gramos de un líquido gomoso. Rendimiento: 95,7%.

IR (cm⁻¹): 2958, 2931, 1701, 1390, 1366, 1163, 1112, 1085, 757, 702;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,70-7,65 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,28-5,12 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,05 (s, 9H);

Masa (m/z): 492 [M+Na⁺].

Etapla (v): Preparación del tert-butil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-2,3-dihidropirrol-1-carboxílico

Una mezcla del compuesto anteriormente obtenido (18,1 gramos, 38,5 mmol) y cloruro amónico (311 mg, 5,7 mmol) fue calentada a 150 °C a presión reducida (50 mbar) durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y purificada por columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 14,6 gramos de un líquido gomoso. Rendimiento: 86,5%.

IR (cm⁻¹): 2959, 2930, 2857, 1701, 1404, 1132, 1112, 762, 741, 701;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,66-7,60 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 6H), 6,49 (d, J = 43,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 34,1 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 42,0 Hz, 1H), 3,90-3,58 (m, 2H), 2,90-2,65 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,04 (s, 9H);

Masa (m/z): 438 [M+H⁺].

Etapla (vi): Preparación del tert-butil éster del ácido 3-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

A una solución enfriada en hielo del compuesto anteriormente obtenido (2,0 gramos, 4,56 mmol) en diclorometano (18 ml) se añadió una solución de dietilzinc (1M en hexano, 5,0 ml), seguido de diiodometano (0,55 ml, 6,84 mmol) durante un periodo de 15 minutos y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción fue ajustado a 8 por adición de una solución de bicarbonato sódico saturada. Se separaron dos capas y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 1,5 gramos de líquido gomoso. Rendimiento: 73%.

IR (cm⁻¹): 2960, 2931, 2857, 1698, 1391, 1178, 1130, 1112, 1090, 702;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,68-7,62 (m, 4H), 7,44-7,32 (m, 6H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,38-0,30 (m, 1H);

Masa (m/z): 452 [M+H⁺].

Etapla (vii): Preparación del tert-butil éster del ácido 3-Hidroximetil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxílico

A una solución enfriada con hielo del compuesto anteriormente obtenido (16,8 gramos, 37,1 mmol) en tetrahydrofurano seco (104 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahydrofurano, 37,1 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 12 horas. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash obteniendo el compuesto del título en forma de 7,0 gramos líquido gomoso. Rendimiento: 88,6%.

IR (cm⁻¹): 3417, 2976, 2878, 1694, 1669, 1403, 1255, 1175, 1133, 1085, 773;

¹H-RMN (CDCl₃): 4,90 (bs, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,27 (ddd, J = 2:3, 6,2, 8,5 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 8,3, 13,1 Hz, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 1H);

Masa (m/z): 214 [M+H⁺].

Etapla (viii): Preparación del (2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)metanol

A una solución enfriada en hielo de tert-butil éster del ácido (3-Hidroximetil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxílico (obtenido en la preparación 1) (6,5 gramos, 14,41 mmol) en isopropanol (7 ml), se añadió una solución de clorhidrato seco en isopropanol (3 M, 28 ml), la mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con una solución de amoníaco en metanol (7 M, 14 ml) y los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El producto en bruto fue purificado por cromatografía de

columna flash con gel de sílice de malla 230-400, obteniendo el compuesto del título en forma de 1,51 gramos. Rendimiento: 93%.

IR (cm⁻¹): 3348, 2934, 2866, 1666, 1398, 1086, 1044, 1021, 816, 758;

¹H-RMN (CDCl₃): 3,57 (dd, J = 3,6, 10,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 4,6, 10,9 Hz, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H);

Masa (m/z): 114 [M+H⁺].

Etapla (ix): Preparación del [2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metanol

A una solución agitada de (2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)metanol (750 mg, 6,63 mmol) (obtenida en la etapa (i)) en 1,4-dioxano seco (20 ml) en un recipiente de reacción a presión, se añadieron 3,5-dibromopiridina (1,57 gramos, 6,63 mmol), tert- butóxido sódico (700 mg, 7,3 mmol) y -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil racémico (207 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción fue desgasificada durante 30 minutos, a continuación, se añadió tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (122 mg, 0,133 mmol). La caperuza roscada fue fijada en el recipiente de reacción, la temperatura de la reacción fue incrementada gradualmente hasta 110°C y la mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con bicarbonato sódico saturado y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice de malla 230-400, obteniendo el compuesto del título en forma de 600 mg de sólido. Rendimiento: 33%.

Intervalo de temperatura de fusión: 90,4-93,5°C.

IR (cm⁻¹): 3242, 2934, 2893, 1573, 1538, 1456, 1379, 1193, 1004, 688, 573;

¹H-RMN (CDCl₃): 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,80-3,62 (m, 3H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 7,7, 13,0 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,28-0,21 (m, 1H);

Masa (m/z): 269, 271 [M+H⁺].

Preparación 2: Preparación del 3-[N-(Benciloxicarbonil)-N-(metil)aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Etapla (i): Preparación de tert-butil éster del ácido 3-Metansulfoniloximetil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

A una solución enfriada en hielo de tert-butil éster del ácido 3-Hidroximetil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2- carboxílico (2,52 gramos, 11,83 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,75 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (1,0 ml, 13,01 mmol). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de solución salina, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 3,09 gramos de líquido gomoso. Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (CDCl₃): 4,45-4,20 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,47-0,40 (m, 1H);

Masa (m/z): 292 [M+H⁺].

Etapla (ii): Preparación del tert-butil éster del ácido 3-Metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2- carboxílico

A una solución agitada del compuesto anteriormente obtenido (3,09 gramos, 10,61 mmol) en dimetilformamida (23 ml) se añadió una solución de dimetilamina acuosa 40% (p/v) (23 ml). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción fue diluida con solución de cloruro sódico saturada (150 ml) y una solución de hidróxido sódico 2,5 M (23 ml) y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna flash con gel de sílice de malla 230-400 obteniendo 1,95 gramos del compuesto deseado. Rendimiento: 85%.

IR (cm⁻¹): 3396, 3322, 2959, 2928, 1629, 1592, 1485, 1389, 1195, 1044, 955, 861, 770;

¹H-RMN (CDCl₃): 3,90-3,80 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 1H);

Masa (m/z): 227 [M+H⁺].

Etapla (iii): Preparación del t-Butil 3-[N-(Benciloxicarbonil)-N-(metil) aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato

A una solución enfriada con hielo del compuesto anteriormente descrito (2,0 gramos, 8,85 mmol) en tetrahidrofurano seco (35 ml) se añadió carbonato potásico anhidro (1,84 gramos, 13,3 mmol) seguido de solución bencil cloroformato al 50% p/v en tolueno (3,4 ml, 9,74 mmol). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua y se extrajo una capa acuosa con diclorometano. La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida y el producto en bruto fue

purificado por cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 2,0 gramos de líquido gomoso. Rendimiento: 63%.

IR (cm⁻¹): 2958, 2930, 1697, 1586, 1404, 1252, 1175, 1127, 1085, 755;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,45-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,10-4,0 (m, 1H), 3,67-3,30 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,18-1,85 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,40-0,30 (m 1H);

Masa (m/z): 361 [M+H⁺].

Etapla (iv): Preparación del 3-[N-(Benciloxicarbonil)-N-(metil)aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

A una solución enfriada con hielo del compuesto anteriormente descrito (1,8 gramos, 5,0 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y agitada durante 6 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo fue diluido con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de solución salina, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 1,9 gramos. Rendimiento: 85%.

IR (cm⁻¹): 3316, 2931, 1699, 1585, 1485, 1402, 1300, 1151, 1079, 767, 742;

¹H-RMN (CDCl₃): 7,42-7,28 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 0,60-0,50 (m 1H), 0,38-0,30 (m, 1H);

Masa (m/z): 261 [M+H⁺].

Ejemplo 1: Preparación del clorhidrato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-dimetilamina

Etapla (i): Preparación del 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil metansulfonato

A una solución enfriada con hielo de [2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metanol (462 mg, 2,43 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,6 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (334 mg, 2,92 mmol). La mezcla de reacción fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente y agitada durante 1 hora. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400 obteniendo el compuesto del título en forma de 586 gramos de líquido gomoso. Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (CDCl₃): 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,30 (dd, J = 5,8, 10,2 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 6,6, 10,2 Hz, 1H), 4,30-3,60 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,13-1,05 (m, 1H);

Masa (m/z): 347, 349 [M+H⁺].

Etapla (ii): Preparación del clorhidrato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina

A una solución agitada del compuesto anterior (560 mg, 2,09 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se añadió una solución al 40% (p/v) de dimetilamina acuosa (4 ml). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de cloruro sódico (30 ml) y una solución de hidróxido sódico 2,5 M (4 ml) y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice de malla 230-400. El producto obtenido de este modo fue agitado con ácido clorhídrico seco en isopropanol (3 M, 4 ml) durante 10 minutos, los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo fue triturado con éter, obteniendo 215 mg del compuesto. Rendimiento: 40%.

IR (cm⁻¹): 3408, 2943, 2820, 2768, 1677, 1573, 1458, 1370, 1099, 997;

¹H-RMN (DMSO): 9,96 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 3H), 2,87 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,35 (dd, J = 7,1, 13,1 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 7,9, 13,1 Hz, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,0-0,92 (m, 1H), 0,28-0,21 (m, 1H);

Masa (m/z): 296, 298 [M+H⁺].

Ejemplo 2: Preparación del [2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina**Etapas (i): Preparación del 3-Azidometil-2-(5-bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano**

- 5 A una solución agitada de metansulfonato (obtenida en la etapa (i) del ejemplo 1) (215 mg, 0,62 mmol) en dimetilfurano seco (2 ml) se añadió azida sódica (180 mg, 2,77 mmol). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada a 90°C y agitada durante 16 horas. Después de completar la reacción, fue diluida con éter, lavada con agua, solución salina, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice, obteniendo el compuesto del
- 10 título en forma de 164 mg de líquido gomoso. Rendimiento: 90%.
¹H-RMN (CDCl₃): 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 5,7, 8,3 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,33-0,28 (m, 1H);
 Masa (m/z): 294, 296 [M+H⁺].

15 Etapas (ii): Preparación del [2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metilamina

- A una solución agitada del compuesto anterior (175 mg, 0,6 mmol) a temperatura de enfriamiento con hielo en tetrahydrofurano se añadió trifetilfosfina (173 mg, 1,06 mmol) y agua (32 µl, 1,8 mmol). La mezcla de reacción fue gradualmente calentada y agitada durante 16 horas. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el producto
- 20 en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice, obteniendo 98 mg del compuesto del título. Rendimiento: 63%.
 IR (cm⁻¹): 3584, 3365, 2935, 2871, 1572, 1458, 1370, 1237, 1202, 1101, 996, 841;
¹H-RMN (CDCl₃): 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,90 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,10-1,0 (m, 1H), 0,30-0,24 (m, 1H);
 Masa (m/z): 268, 270 [M+H⁺].
- 25

Ejemplo 3: Preparación del tartarato de furan-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona (Isómeros)**30 Etapas (i): Preparación del furan-2-il-[3-[(N-Benciloxycarbonil-N-Metil)aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metanona**

- A una solución agitada de 3-[N-(Benciloxycarbonil)-N-(metil)aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (210 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriada a 0 °C bajo atmósfera inerte se añadieron diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol), 4-Dimetilaminopiridina (0,1 mmol) y una solución de cloruro ácido (0,09 ml, 0,89 mmol) en diclorometano (2 ml) a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción fue calentada gradualmente a temperatura ambiente y agitada durante 1 hora. Después de completar la reacción, fue diluida en agua fría y extraída con diclorometano. La capa orgánica combinada fue secada sobre bisulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice, obteniendo 206 mg como mezcla de dos isómeros. Rendimiento: 73%.
- 35 IR (cm⁻¹): 2936, 1699, 1626, 1484, 1406, 1300, 1198, 1142, 1066, 700;
¹H-RMN (CDCl₃): 7,55 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,20 (s, 0,5H), 7,17 (s, 0,5H), 6,50 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,73-4,62 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,22-2,0 (m, 1H), 1,96-1,65 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 1H), 0,61-0,52 (m, 1H).
 Masa (m/z): 355 [M+H⁺].
- 40

45 Etapas (ii): Preparación del tartarato de furan-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona (Isómeros)

- A una solución agitada de furan-2-il-[3-[(N-Benciloxycarbonil-N-Metil)aminometil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metanona (124 mg, 0,35 mmol) en etanol (2 ml) bajo atmósfera de hidrógeno se añadió paladio sobre carbón (13 mg, 10% p/p). La mezcla de reacción fue filtrada después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice, obteniendo dos isómeros de tartarato de furan-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona (20 mg y 36 mg respectivamente). Rendimiento: 73%.
- 50 Datos de caracterización del tartarato de furan-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona (Isómero-1)
 IR (cm⁻¹): 3377, 2925, 1627, 1595, 1486, 1379, 1198, 1082, 955, 861;
¹H-RMN (CD₃OD): 7,73 (d, J = 18 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,10-1,0 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H);
 Masa (m/z): 221 [M+H⁺].
- 60 Datos de caracterización del tartarato de furan-2-il-(3-metilaminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona (Isómero-2)
 IR (cm⁻¹): 3408, 2955, 1623, 1596, 1486, 1460, 1378, 1197, 1081, 956, 861;

¹H-RMN (CD₃OD): 7,81 (s, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,82 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H);
Masa (m/z): 221 [M+H⁺].

5

Ejemplos 4 - 39:

Los compuestos de los ejemplos 4-39 fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 3, con algunas variaciones no críticas.

10

4.	Clorhidrato de N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina (7:3 mezcla de dos rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3287, 2935, 2856, 1667, 1582, 1489, 1428, 1362, 1247, 1116, 1008, 792, 707; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 8,32 (s, 0,7H), 8,26 (s, 0,3H), 8,0-7,94 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 3,3, 12,0 Hz, 0,7H), 3,15-3,07 (m, 0,3H), 2,85-2,70 (m, 0,7H), 2,70-2,60 (m, 0,3H), 2,48 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,0-0,90 (m, 1H), 0,25-0,15 (m, 1H); Masa (m/z): 204 [M+H ⁺].
5.	Tartarato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina (2:3 mezcla de dos rotámeros)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,24 (s, 0,6H), 8,16 (s, 0,4H), 8,01 (s, 0,4H), 7,98 (s, 0,6H), 7,57 (s, 0,6H), 7,52 (s, 0,4H), 4,42 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 0,4H), 3,88-3,78 (m, 0,6H), 3,20-3,0 (m, 4H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,45-1,28 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,38-0,26 (m, 1H); Masa (m/z): 296, 298 [M+H ⁺].
6.	Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-pirrolidin-1-ilmetil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano	IR (cm ⁻¹): 3434, 2961, 1733, 1577, 1458, 1244, 1206, 1124, 1076, 835, 690, 670; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 7H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,14-1,05 (m, 1H), 0,38-0,30 (m, 1H); Masa (m/z): 322, 324 [M+H ⁺].
7.	Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(morfolin-4-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano	IR (cm ⁻¹): 3432, 2929, 2873, 1734, 1724, 1578, 1462, 1262, 1121, 1080, 974, 844, 678; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02-2,80 (m, 4H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,09-1,0 (m, 1H), 0,28-0,20 (m, 1H); Masa (m/z): 338, 340 [M+H ⁺].
8.	2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(piperacina-1-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (rotámero-1)	IR (cm ⁻¹): 3411, 1612, 1574, 1462, 1136, 1070, 686; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,12-3,0 (m, 4H), 2,78-2,60 (m, 6H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,28-0,21 (m, 1H); Masa (m/z): 337, 339 [M+H ⁺].
9.	2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(piperacina-1-ilmetil)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (rotámero-2)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 1,9, 12,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 10,2, 12,1 Hz, 1H), 2,70-2,50 (m, 7H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,0-1,90 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,0-0,92 (m, 1H), 0,18-0,13 (m, 1H); Masa (m/z): 337, 339 [M+H ⁺].

10.	N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,70 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 9,8, 12,2 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,0-0,93 (m, 1H), 0,20-0,12 (m, 1H); Masa (m/z): 218 [M+H ⁺].
11.	N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0] hex-3-ilmetil]metilamina (1:1 mezcla de dos rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3303, 2933, 2795, 1572, 1455, 1366, 1235, 1104, 996, 839, 696; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 0,5H), 3,58-3,52 (m, 0,5H), 3,10-3,02 (m, 0,5H), 2,83-2, 73 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, H), 2,60-2,54 (m, 0,5H), 2,48 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 0,5H), 2,28-2,20 (m, 0,5H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 1H), 0,30-0,15 (m, 1H); Masa (m/z): 282, 284 [M+H ⁺].
12.	Fumarato de N-[2-(5-cloropiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina (2:3 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3584, 3066, 2930, 2794, 1574, 1463, 1424, 1373, 1236, 1109, 1001, 841, 697; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 0,4H), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 0,6H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 0,6H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H), 7,40-7,45 (m, 0,4H), 7,39-7,37 (m, 0,6H), 6,69 (s, 2H), 4,17-4,10 (m, 0,6H), 3,82-3,75 (m, 0,4H), 3,32-3,10 (m, 2,6H), 2,80-2,70 (m, 0,4H), 2,75 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 0,6H), 1,61-1,52 (m, 0,4H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,48-0,35 (m, 1H); Masa (m/z): 238, 240 [M+H ⁺].
13.	Fumarato de [2-(5-Cloropiridin-3-il)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]metilamina	IR (cm ⁻¹): 3361, 3066, 2936, 1575, 1464, 1426, 1375, 1338, 1240, 1203, 1110, 1002, 843, 770; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,30 2,17(m,2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,37-0,33 (m, 1H); Masa (m/z): 224, 226 [M+H ⁺].
14.	Fumarato de N-[2-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina (~2:3 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3421, 1630, 1581, 1482, 1462, 1410, 1383, 1239, 1189, 980, 810, 677' 653; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 0,6H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 0,4H), 7,70 (d, J 2,2 Hz, 0,4H), 7,68 (d, J 2,2 Hz, 0,6H), 6,94 (dd, J = 2,2, 4,2 Hz, 0,6H), 6,88 (dd, J = 2,2, 4,4 Hz, 0,4H), 6,69 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 0,4H), 3,72 (dd, J = 3,4, 12,4 Hz, 0,6H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 0,6H), 2,85-2,75 (m, 0,4H), 2,79 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 0,4H), 1,60-1,50 (m, 0,6H), 1,18-1,02 (m, 1H), 0,37-0,27 (m, 1H); Masa (m/z): 234 [M+H ⁺].
15.	N-[2-(5-Isopropoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina (~7:3 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3584, 2975, 2930, 2795, 1585, 1474, 1439, 1373, 1249, 1206, 1112, 1030, 831; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 0,7H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 0,3H), 7,72-7,68 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 0,3H), 3,57 (dd, J = 3,3, 12,0 Hz, 0,7H), 3,12-3,05 (m, 0,3H), 2,85-2,72 (m, 0,7H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 0,7H), 2,25-2,05 (m, 1,3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 6H), 0,92-0,82 (m, 1H), 0,28-0,18 (m, 1H); Masa (m/z): 262 [M+H ⁺].

16.	Fumarato de [2-(5-Fenilsulfanilpiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metilamina (~2:3 mezcla de rotámeros) (ejemplo comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3433, 3053, 2943, 1637, 1572, 1451, 1372, 1287, 1250, 1175, 979, 748; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,08-4,0 (m, 0,6H), 3,73-3,68 (m, 0,4H), 3,30-3,10 (m, 2H), 3,08-3,0 (m, 0,6H), 2,75-2,68 (m, 0,4H), 2,30-2,05 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 0,6H), 1,61-1,51 (m, 0,4H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,33-0,22 (m, 1H); Masa (m/z): 298 [M+H ⁺].
17.	Fumarato de N-[2-(5-fenilsulfanilpiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]metilamina (~1:1 mezcla de rotámeros) (ejemplo comparativo)	IR (cm ⁻¹): 3584, 3472, 3330, 3064, 2929, 2794, 1574, 1462, 1425, 1372, 1236, 1200, 1109, 1001, 841, 696; ¹ H-NMR (DMSO-D ₆): 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 7,77 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 0,5H), 3,83-3,75 (m, 0,5H), 3,70-3,62 (m, 0,5H), 3,20-3,10 (m, 0,5H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 0,5H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 0,5H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,20-0,13 (m, 0,5H), 0,10-0,03 (m, 0,5H); Masa (m/z): 312 [M+H ⁺].
18.	Fumarato de [2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina (~1:1 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3433, 3073, 2929, 1567, 1492, 1375, 1285, 1256, 1179, 981, 797, 704, 645; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 7,45-7,25 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,07-4,0 (m, 0,5H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 0,5H), 2,80-2,72 (m, 0,5H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 0,5H), 1,60-1,50 (m, 0,5H), 1,20-1,11 (m, 0,5H), 1,10-1,0 (m, 0,5H), 0,32-0,23 (m, 1H); Masa (m/z): 298 [M+H ⁺].
19.	Fumarato de [2-(3-Bromo-2-etoxipiridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il-metil]metilamina (~1:1 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3584, 3018, 2959, 2930, 1638, 1579, 1216, 1093, 755, 666; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 6,70 (s, 2H), 4,10-3,97 (m, 2,5H), 3,90-3,82 (m, 0,5H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 0,5H), 2,88 (s, 1,5H), 2,85-2,75 (m, 0,5H), 2,74 (s, 1,5H), 2,48-2,38 (m, 0,5H), 2,18-2,10 (m, 0,5H), 2,0-1,80 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 0,5H), 0,97-0,90 (m, 0,5H), 0,65-0,58 (m, 0,5H), 0,57-0,50 (m, 0,5H); Masa (m/z): 326, 328 [M+H ⁺].
20.	N-[2-(3-Hidroxipiracín-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil] metilamina	IR (cm ⁻¹): 3299, 2938, 1637, 1569, 1408, 1213, 1171, 1021, 874, 758, 650, 520; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 6,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,11 (bs, 1H), 4,10 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 7,9, 12,8 Hz, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,0 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 6,9, 12,2 Hz, 1H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H), 0,57-0,50 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 1H); Masa (m/z): 221 [M+H ⁺].
21.	Fumarato de N-(2-(pirimidin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)metilamina (1:2 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3419, 2938, 2800, 1570, 1485, 1439, 1377, 1197, 1086, 864; ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 8,51 (s, 0,7H), 8,48 (s, 0,3H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 3,92-3,85 (m, 0,7H), 3,82-3,75 (m, 0,3H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,0-2,80 (m, 1,4H), 3,76-3,70 (m, 0,6H), 2,46 (s, 2,1 H), 2,43 (s, 0,9H), 2,26-2,01 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 0,7H), 1,52-1,42 (m, 0,3H), 1,0-0,85 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 0,7H), 0,13-0,07 (m, 0,3H); Masa (m/z): 205 [M+H ⁺].

22.	Fumarato de N-(2-(pirimidin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina (4:1 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3385, 2938, 1574, 1486, 1444, 1378, 1334, 1205, 1085, 955, 861; ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 8,52 (s, 0,8H), 8,48 (s, 0,2H), 8,39 (s, 0,8H), 8,37 (s, 1,2H), 6,43 (s, 2H), 3,95-3,85 (m, 0,8H), 3,80-3,72 (m, 0,2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 2,96-2,70 (m, 2H), 2,25-2,0 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 0,8H), 1,55-1,47 (m, 0,2H), 1,0-0,85 (m, 1H), 0,22-0,10 (m, 1H); Masa (m/z): 191 [M+H ⁺].
23.	Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina (2:1 mezcla de rotámeros)	IR (cm ⁻¹): 3353, 2944, 2801, 1586, 1379, 1350, 1266, 1173, 1127, 1089, 826, 757; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,39 (d, J = 2,8 Hz, 0,3H), 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 0,7H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 0,3H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 0,7H), 7,47 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 0,3H), 7,38 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 0,7H), 6,69 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 0,7H), 3,92-3,85 (m, 0,3H), 3,40-3,32 (m, 0,7H), 3,35-3,12 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 0,3H), 2,76 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,0-1,88 (m, 0,7H), 1,65-1,58 (m, 0,3H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,40-0,26 (m, 1H); Masa (m/z): 272 [M+H ⁺].
24.	Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina	JR (cm ⁻¹): 3375, 2941, 1585, 1502, 1380, 1351, 1265, 1122, 1087, 826; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 19,2, 13,1, 6 Hz, 2H), 3,28-2,20 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,40-0,33 (m, 1H); Masa (m/z): 258 [M+H ⁺].
25.	Fumarato de N-(2-(2-cloro piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina (2:3 mezcla de rotámeros)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 0,4H), 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 0,6H), 7,42 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 0,4H), 7,37 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 0,4H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 0,6H), 6,70 (s, 2H), 4,08-4,0 (m, 0,6H), 3,72-3,65 (m, 0,4H), 3,30-3,25 (m, 0,6H), 3,25-3,0 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 0,4H), 2,33-2,02 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 0,6H), 1,60-1,50 (m, 0,4H), 1,16-1,08 (m, 0,4H), 1,10-1,0 (m, 0,6H), 0,35-0,25 (m, 1H); Masa (m/z): 224, 226 [M+W].
26.	Fumarato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina (1:1 mezcla de rotámeros)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 6,66 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 0,5H), 3,35-3,30 (m, 0,5H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 0,5H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,30-2,15 (m, 2,5H), 1,95-1,85 (m, 0,5H), 1,62-1,52 (m, 0,5H), 1,20-1,12 (m, 0,5H), 1,10-1,02 (m, 0,5H), 0,30-0,22 (m, 1H); Masa (m/z): 204 [M+H ⁺].
27.	Bitartarato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)metil amina (1:2 mezcla de rotámeros)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,11 (s, 0,7H), 8,04 (s, 0,3H), 7,83 (s, 0,3H), 7,81 (s, 0,7H), 7,31 (s, 0,7H), 7,24 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 0,3H), 3,80-3,72 (m, 0,7H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,90-2,55 (m, 2H), 2,78 (s, 2,1H), 2,76 (s, 0,9H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 0,3H), 1,60-1,50 (m, 0,7H), 1,18-1,10 (m, 0,7H), 1,10-1,02 (m, 0,3H), 0,35-0,25 (m, 1H); Masa (m/z): 218 [M+H ⁺].
28.	Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina	JR (cm ⁻¹): 3416, 2927, 1627, 1596, 1485, 1384, 1125, 1088, 956, 862; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20 (ddd, J = 22,4, 13,2, 6,2 Hz, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 1H); Masa (m/z): 258 [M+H ⁺].

29.	Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina (1:1 mezcla de rotámeros)	IR (cm⁻¹): 3423, 2928, 1594, 1486, 1459, 1386, 1254, 1084, 955,861; ¹H-NMR (CD₃OD): 8,84 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 8,78 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 7,57 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 7,55-7,45 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 0,5H), 3,92-3,85 (m, 0,5H), 3,57-3,51 (m, 0,5H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 0,5H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 0,5H), 1,65-1,55 (m, 0,5H), 1,25-1,15 (m, 0,5H), 1,10-1,02 (m, 0,5H), 0,42-0,35 (m, 1H); Masa (m/z): 240 [M+H⁺].
30.	Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina (1:2 mezcla de rotámeros)	IR (cm⁻¹): 3417, 2930, 1627, 1597, 1484, 1382, 1142, 1126, 1089, 955, 861; ¹H-NMR (CD₃OD): 8,54 (s, 0,3H), 8,43 (s, 0,7H), 8,22 (s, 0,7H), 8,21 (s, 0,3H), 7,57 (s, 0,3H), 7,52 (s, 0,7H), 6,68 (s, 2H), 4,28-4,16 (m, 0,7H), 3,90-3,80 (m, 0,3H), 3,40-3,15 (m, 2,7H), 2,88-2,80 (m, 0,3H), 2,76 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 0,7H), 1,68-1,58 (m, 0,3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 1H); Masa (m/z): 272 [M+H⁺].
31.	Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina (1:2 mezcla de rotámeros)	IR (cm⁻¹): 3407, 2937, 2854, 1597, 1473, 1432, 1394, 1308, 1142, 1015, 952; ¹H-NMR (CD₃OD): 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 0,7H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 0,3H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 0,7H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 0,3H), 7,55-7,45 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 0,3H), 3,95-3,85 (m, 0,7H), 3,58-3,52 (m, 0,3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 0,7H), 2,79 (s, 2,1H), 2,77 (s, 0,9H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 0,3H), 1,68-1,55 (m, 0,7H), 1,25-1,15 (m, 0,7H), 1,12-1,03 (m, 0,3H), 0,45-0,35 (m, 1H); Masa (m/z): 254 [M+H⁺].
32.	Tartarato de benzofuran-2-il-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)metanona	¹H-NMR (CD₃OD): 7,85-7,73 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 1H); Masa (m/z): 271 [M+H⁺].
33.	Tartrato de (7-Bromo benzofuran-2-il)-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona	¹H-NMR (CD₃OD): 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,44-3,20 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 1H); Masa (m/z): 349, 351 [M+H⁺].
34.	(3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(1 H-indol-2-il)-metanona	IR (cm⁻¹): 3267, 2929, 1597, 1526, 1440, 1343, 1325, 809, 744; ¹H-NMR (CDCl₃): 9,30 (bs, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 3,0-2,90 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H), 0,77-0,70 (m, 1H); Masa (m/z): 256 [M+H⁺].
35.	Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) furan-2-il metanona	IR (cm⁻¹): 3423, 2935, 2875, 1618, 1600, 1480, 1420, 1197, 1077, 1030, 954, 861, 759; ¹H-NMR (CD₃OD): 7,77 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 1H); Masa (m/z): 207 [M+H⁺].

36.	Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) (5-bromo piridin-3-il) metanona	IR (cm ⁻¹): 3385, 2926, 1628, 1486, 1458, 1412, 1199, 1021, 954, 743, 699; 1H-NMR (CD ₃ OD): 8,86 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,26 (dd, J = 13,6, 8,3 Hz, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,0-0,92 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H); Masa (m/z): 296, 298[M+H ⁺].
37.	Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-2-il metanona (3:2 mezcla de isómeros)	1H-NMR (CD ₃ OD): 8,64 (bs, 1H), 8,18-8,10 (m, 0,6H), 8,08-7,90 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 0,4H), 7,62-7,52 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68-3,40 (m, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 0,6H), 0,93-0,75 (m, 1H), 0,60-0,53 (m, 0,4H); Masa (m/z): 218 [M+H ⁺].
38.	Tartarato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-3-il metanona (3:2 mezcla de isómeros)	IR (cm ⁻¹): 3422, 2926, 1625, 1591, 1485, 1389, 1198, 1077, 1028, 956, 861, 767, 742, 708; 1H-NMR (CD ₃ OD): 9,02 (s, 0,4H), 8,90 (s, 0,6H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 0,4H), 8,20 (d, J = 7,4 Hz, 0,6H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,80-3,75 (m, 0,6H), 3,70-3,60 (m, 0,4H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,18-2,0 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,05-0,92 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 1H); Masa (m/z): 218 [M+H ⁺].
39.	Tartarato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-4-il metanona (1:1 mezcla de isómeros)	IR (cm ⁻¹): 3420, 2925, 1627, 1592, 1486, 1386, 1300, 1254, 1199, 1076, 955, 861, 767, 742, 700; 1H-NMR (DMSO-d ₆): 8,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (d, 5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,20-3,0 (m, 3H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1,5H), 1,60-1,52 (m, 0,5H), 0,90-0,75 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 0,5H), 0,60-0,50 (m, 0,5H); Masa (m/z): 218 [M+H ⁺].

Ejemplos 40-67:

Los técnicos en la materia pueden preparar los compuestos de los ejemplos 40-67 siguiendo los procedimientos anteriormente descritos.

5

40.	N-[2-(piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina; (ejemplo comparativo)
41.	5-(3-Metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)nicotinonitrilo; (ejemplo comparativo)
42.	N-[2-(2,3-Dicloropiridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina; (ejemplo comparativo)
43.	N-[2-(5-Isopropoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina;
44.	N-[2-(5-metilpiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina; (ejemplo comparativo)
45.	1-[5-(3-Metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)piridin-3-il] pirrolidin-2-ona; (ejemplo comparativo)
46.	5-(3-Metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)nicotinamida; (ejemplo comparativo)
47.	N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina;
48.	N-[2-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]metilamina; (ejemplo comparativo)
49.	[5-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)piridin-3-il]metilamina; (ejemplo comparativo)
50.	2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano; (ejemplo comparativo)

51.	[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]metilamina; (ejemplo comparativo)
52.	N-[2-(piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina; (ejemplo comparativo)
53.	5-(3-Dimetilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)nicotinonitrilo; (ejemplo comparativo)
54.	N-[2-(2,3-Dicloropiridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]dimetilamina; (ejemplo comparativo)
55.	N-[2-(5-Isopropoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina; (ejemplo comparativo)
56.	N-[2-(5-metilpiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina; (ejemplo comparativo)
57.	1-[5-(3-Dimetilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-3-il]pirrolidin-2-one; (ejemplo comparativo)
58.	5-(3-Dimetilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)nicotinamida; (ejemplo comparativo)
59.	N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina; (ejemplo comparativo)
60.	N-[2-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]d imetilamina; (ejemplo comparativo)
61.	[5-(3-Dimetilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)piridin-3-il]metilamina, (ejemplo comparativo)
62.	(3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-benzofuran-2-il-metanona, (ejemplo comparativo)
63.	(3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(7-bromobenzofuran-2-il)metanona; (ejemplo comparativo)
64.	(4-Clorofuran-2-il) (3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)metanona; (ejemplo comparativo)
65.	(3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(4-bromofuran-2-il)metanona; (ejemplo comparativo)
66.	(3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(4-cloro-furan-2-il)metanona; (ejemplo comparativo)
67.	(4-Clorofuran-2-il)-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)metanona; (ejemplo comparativo)

Ensayos Biológicos

Ejemplo 68: Ensayo de unión para receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ de rata

5

Los compuestos pueden ser evaluados de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Materiales y métodos:

- 10 Fuente del receptor: córtex frontal de cerebro de rata o cADN humano recombinante expresado en células CHO
Radioligando: [3H] Citisina 15-40 Ci/ mmol
Concentración final del ligando [2,5 nM]
Determinante no específico: Epibatidina- [0,1 μ M]
Compuesto de referencia: Epibatidina
- 15 Control positivo: Epibatidin

Condiciones de incubación:

Se incubaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba o compuesto estándar con receptores de membrana y radioligandos en 120mM NaCl, 2,5mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ y 50mM TRIS-HCl (pH 7,4) durante 60 minutos a temperatura ambiente.

5

Número de ejemplo	K _i (nM)
1.	23
2.	7
3.	41,7
4.	59,4
5.	700
8.	610
10.	77
11.	46,4
12.	77,3
13.	3,5
14.	179
15.	383
16.	451
18.	6,4
20.	13,0
21.	465
22.	58,13
23.	2
24.	681
25.	6,9
26.	5,7
27.	253
28.	140
29.	135
30.	247
31.	1646
32.	38,3
33.	2997
34.	55,0
35.	38,7
36.	17,8
37.	11,6
38.	45
39.	109

Referencias bibliográficas: Bunnelle W. H., Daanen J. F., Ryther K. B., Schrimpf M. R., Dart M. J., Gelain A., Meyer M. D., Frost J. M., Anderson D. J., Buckley M., Curzon P., Cao Y.-J., Puttfarcken P., Searle X., Ji J., Putman C. B., Surowy C., Toma L. and Barlocco D. Structure-Activity Studies and Analgesic Efficacy of N (3-Pyridinyl)-Bridged Bicyclic Diamines, Exceptionally Potent Agonists at Nicotinic Acetylcholine Receptors. J. Med. Chem. 2007, 50, 36-27.

Ejemplo 69: Determinación de los valores IC₅₀ y K_b de ligandos del receptor nicotínico de la acetilcolina $\alpha_4\beta_2$.

Se utilizó una línea celular CHO estable que expresa receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ que expresa de manera transitoria proteína "aequorin" para ensayos basados en células. El ensayo ofrece un sistema no radiactivo para determinar la unión de un compuesto a canales de iones calibrados a ligandos. En este ensayo específico, se mide el nivel de calcio intercelular que es modulado por activación o inhibición del canal. Tanto los genes de aequorin y del canal son expresados a un nivel alto bajo el control de un potente promotor CMV.

Las células indicadas fueron cultivadas en placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos en medio Hams F12 conteniendo 10% de suero fetal bovino (FBS). Antes de la adición de los compuestos y/o agonista, las células se dejaron sin suero durante 6 horas. Se añadió Coelentarazina (grupo protésico para proteína aequorin) en el medio que contenía 0,1% de suero dializado y se incubó durante una noche a 27° C. Las células fueron lavadas con tampón de ensayo y concentración creciente del compuesto de prueba o estándar que se añadieron a la placa para modalidad antagonista. Se inyectó una concentración fija del agonista (eipbatidina) en la placa y se midió la luminiscencia durante 10 segundos. Para la evaluación del compuesto en modalidad agonista se inyectó una concentración creciente del compuesto estándar o de prueba y se midió la luminiscencia. Las unidades de luminiscencia fueron representadas con respecto a las concentraciones del compuesto utilizando software Graphpad. Se definieron los valores IC₅₀ de los compuestos como la concentración requerida para reducir las unidades luminiscentes en 50%. Los valores de K_b se calcularon por alimentación de la concentración del agonista utilizado en el ensayo y su valor EC₅₀ en el mismo software

Número de ejemplo	K _b (nM)
1.	1,4
8.	4,6
9.	73,1
10.	3,4

Referencias bibliográficas: Karadsheh M. S., Shah M. S., Tang X., Macdonald R. L. and Stitzel J. A. Functional characterization of mouse $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors stably expressed in HEK293T cells. J. Neurochem. 2004, 91, 1138-1150.

Ejemplo 70: Estudio farmacocinético de roedores

Se utilizaron como animal experimental ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se alojaron de 3 a 5 animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron en ayunas durante una noche y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Tres ratas recibieron dosis oral de NCE (15 o 5mg/kg) e intravenosa (5 mg/kg) en los días 0 y 2.

En cada punto de tiempo se recogió sangre de la vena yugular. Se almacenó el plasma congelado a -20° C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en el plasma se determinaron utilizando el procedimiento LC-MS/MS. Puntos de tiempo programados: antes de la dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis (n=3). Los compuestos NCE fueron cuantificados en plasma mediante el procedimiento validado LC-MS/MS utilizando técnica de extracción de fase sólida. Los compuestos NCE fueron cuantificados en el intervalo de calibración de 1-2000 ng/mL en el plasma. Se analizaron muestras de estudio utilizando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad extendidas en el lote.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max}, T_{max}, AUC_t, T_{1/2} y la biodisponibilidad se calcularon por un modelo no compartimental utilizando software WinNonlin versión 5.0.1.

ES 2 552 932 T3

Número Ejemplo	Cepa/ Sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC _t (ng.hr/ml)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
1.	Rata Wistar macho	15	Agua para inyección	Oral	219 ± 120	0.25 ± 0.00	273 ± 160	0.58 ± 0.13	10 ± 5
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	1935 ± 260	0.14 ± 0.10	901 ± 47	0.99 ± 0.25	
4.	Rata Wistar macho	15	Agua para inyección	Oral	1559 ± 294	0.33 ± 0.14	5275 ± 652	4.48 ± 0.76	105 ± 9
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	956 ± 164	0.08 ± 0.00	1670 ± 154	5.82 ± 0.53	
11.	Rata Wistar macho	15	Agua para inyección	Oral	1993 ± 435	0.31 ± 0.13	3875 ± 846	1.92 ± 1.20	59 ± 31
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	1438 ± 330	0.08 ± 0.00	2538 ± 1301	1.45 ± 0.53	
13	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	753 ± 277	0.38 ± 0.14	1536 ± 165	1.75 ± 0.40	89 ± 18
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	836 ± 239	0.08 ± 0.00	1755 ± 228	1.43 ± 0.11	
18.	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	355 ± 53	0.08 ± 0.00	1536 ± 165	1.75 ± 0.40	87 ± 24
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	701 ± 213	0.38 ± 0.14	1755 ± 228	1.43 ± 0.11	
21.	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	685 ± 107	0.63 ± 0.25	1971 ± 100	1.30 ± 0.37	101 ± 20
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	1570 ± 261	0.08 ± 0.00	2026 ± 525	1.43 ± 0.18	
22.	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	1104 ± 211	0.08 ± 0.00	2018 ± 377	1.63 ± 0.11	89 ± 9
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	1376 ± 156	0.25 ± 0.00	2247 ± 228	1.34 ± 0.07	
23.	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	2310 ± 163	0.33 ± 0.14	12000 ± 1744	5.12 ± 0.19	67 ± 9
	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	3641 ± 89	0.08 ± 0.00	18007 ± 3296	6.92 ± 2.42	
35.	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Oral	998 ± 175	0.33 ± 0.14	1312 ± 146	1.49 ± 0.26	92 ± 8

	Rata Wistar macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	1780 ± 56	0.08 ± 0.00	1422 ± 71	1.13 ± 0.15	
--	-------------------	---	---------------------	-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	--

Ejemplo 71: Estudio de penetración en cerebro de roedor

- 5 Se utilizaron como animales experimental ratas Wistar macho (203-280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se alojaron tres animales en cada jaula. Los animales recibieron agua y alimento ad libitum a lo largo del experimento y se mantuvieron en un régimen de 12 horas luz/oscuridad.

- 10 El compuesto NCE fue disuelto en agua y administrado oralmente. A $T_{\max}$ (0,5, 1,0 y 2,0) los animales fueron sacrificados para recoger el plasma y tejidos cerebrales y fueron homogeneizados. El plasma y cerebro fue almacenado congelado a -20°C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron utilizando el método LC-MS/MS.

- 15 Los compuestos NCE fueron cuantificados en homogenizado de plasma y cerebro mediante el procedimiento validado LC-MS/MS utilizando técnicas de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE fueron cuantificados en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml, en homogenizado de plasma y cerebro. Se analizaron los estudios de muestras utilizando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad extendidas en el lote. Se calcularon las proporciones de cerebro/ sangre (C_b/C_b).

Número Ejemplo	Cepa/ Sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Índice de penetración del cerebro (C_b/C_p)
4.	Rata Wistar/ Macho	15	Agua para inyección	Oral	11.74 ± 2.66
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	
11.	Rata Wistar/ Macho	15	Agua para inyección	Oral	8.75 ± 1.589
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	
13.	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Oral	10.84 ± 1.29
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	
18.	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Oral	3.52 ± 0.13
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	
21.	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Oral	1.74 ± 0.27
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	
23.	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Oral	1.97 ± 0.08
	Rata Wistar/ Macho	5	Agua para inyección	Intravenosa	

Ejemplo 72: Modelo de tarea de reconocimiento de objeto

Se estimaron las características de incremento de cognición de los compuestos que se han descrito utilizando un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objeto.

Se utilizaron ratas Wistar macho (230-280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron con supresión alimenticia de 20% un día antes y recibieron agua ad libitum a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. También las ratas fueron habituadas a escenarios individuales durante 1 hora en ausencia de cualesquier objetos.

Un grupo de 12 ratas recibió el vehículo oralmente (1ml/kg) y otro conjunto de animales recibió el compuesto de la fórmula (I) por vía oral o intraperitoneal una hora antes de la prueba familiar (T1) y prueba de elección (T2).

El experimento fue llevado a cabo en una zona abierta de 50 x 50 x 50 cm de material acrílico. En la fase de familiarización (T1) las ratas fueron colocadas individualmente en la zona abierta durante 3 minutos, en la que dos objetos idénticos (botellas de plástico de 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertas con una cinta de enmascarado amarilla solamente (a1 y a2) fueron colocadas en dos esquinas adyacentes a 10 cm desde las paredes. Después de 24 horas de la prueba T1 de memoria a largo plazo, las mismas ratas fueron situadas en el mismo escenario en que habían sido situadas en la prueba T1. En la fase de elección (T2), las ratas pudieron explorar la zona abierta durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto nuevo (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y dimensiones similares. Durante la prueba T1 y T2, se registraron separadamente mediante cronómetro las exploraciones de cada objeto (definidas como oler, lamer, chupar o presentando vibras de movimiento cuando dirigían el morro hacia el objeto a una distancia menor de 1 cm). El sentarse sobre un objeto no se consideró actividad exploratoria, no obstante, se observó solo raramente.

T1 es el tiempo total invertido en la exploración de los objetos familiares (a1 + a2)

T2 es el tiempo total invertido en la exploración del objeto familiar y objeto nuevo (a3 + b)

La prueba de reconocimiento de objetos fue llevada a cabo, tal como se describe, por Ennaceur, A., Delacour, J. 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats-Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Algunos compuestos representativos mostraron efectos positivos indicando el reconocimiento incrementado de objetos nuevos; tiempo de exploración incrementado con objetos nuevos e índice de discriminación más alto.

Número Ejemplo	Dosis mg/kg, vía oral.	Tiempo de exploración promedio $\pm$ 5.E.M (seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto nuevo	
4.	1 mg/kg	7,64 $\pm$ 1,052	14,21 $\pm$ 2,364	Activa
12.	1 mg/kg	4,651 $\pm$ 0,619	16,70 $\pm$ 2,136	Activa
13.	0,1 mg/kg	7,32 $\pm$ 1,04	22,77 $\pm$ 2,12	Activa
35.	0,3 mg/kg	5,30 $\pm$ 1,05	14,90 $\pm$ 7,74	Activa

Ejemplo 73: Laberinto de agua

El laberinto de agua consistía en una bañera de laberinto de agua circular llena de agua de 1,8m de diámetro y 0,6m de altura. Se colocó una plataforma 1,0 cm por debajo de la superficie del agua en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para todas las ratas. Se administró a las ratas compuesto vehículo o compuesto de prueba antes de entrenamiento de captación y media hora después de la administración del vehículo o del compuesto de prueba; se administró escopolamina. Se bajaron las ratas suavemente, los pies primero, dentro del agua. Se permitió que una rata nadara durante 60 segundos para encontrar la plataforma. Si encontraba la plataforma durante este tiempo, se paraba la prueba y se permitía a la rata permanecer sobre la plataforma durante 30 segundos antes de ser retirada del laberinto. Si la plataforma no

era encontrada durante las pruebas de 60 segundos, entonces la rata era colocada manualmente sobre la plataforma. Cada una de las ratas fue sometida a 4 pruebas en el día. La retención de la tarea fue evaluada en el quinto día en el que cada animal recibió una prueba sonda única de 120 segundos en la que la plataforma fue retirada de la piscina. El tiempo invertido en el cuadrante objetivo (ms) (cuadrante en el que se ha situado la plataforma durante el entrenamiento de captación) se calculó para la prueba sonda. La latencia para alcanzar la plataforma (ms), velocidad de natación (cm/s) y recorrido de la trayectoria (cm) fueron medidas en pruebas de captación.

Ejemplo 74: Ensayo de natación forzado de ratón

Se administró a los animales vehículo o medicamento de prueba antes del ensayo. A continuación, los animales fueron colocados individualmente dentro del cilindro de plexiglás que contenía agua durante 6 minutos. Los 2 minutos iniciales no se puntúan y los otros 4 minutos restantes fueron observados en cuanto al comportamiento de inmovilidad. El comportamiento de inmovilidad se define como carencia de movimiento del animal excepto pequeñas acciones para mantener la cabeza fuera del nivel del agua. El agua fue cambiada después de cada prueba.

Ejemplo 75: DRL-72s

Se evaluaron las propiedades antidepresivas de los compuestos que se han descrito, utilizando un modelo de depresión animal: el modelo de DRL-72s. Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley como animales experimentales. Se entrenaron los animales en palanca de presión para un acceso de 4 segundos a 0,025 ml de agua para cada respuesta correcta durante sesiones diarias de 60 minutos. Todas las pruebas tienen lugar solamente en días laborales. Al inicio de cada sesión, se ilumina la luz de la jaula y permanece encendida hasta la terminación de la sesión. No se ofrecen otros estímulos durante la prueba. Después de entrenamiento de palanca de presión satisfactorio, las ratas deben responder en un segundo programa de DRL-24 en el que se refuerzan las presiones de palanca separadas por 24 segundos. Después de responder de manera estable en un segundo programa DRL-24 (5-10 sesiones), las ratas son entrenadas en un segundo programa DRL-72 hasta que la respuesta se estabiliza aproximadamente a un 15% de eficiencia (aproximadamente 25-35 sesiones). De manera específica, las ratas reciben un reforzador para cada respuesta que es emitido como mínimo 72 segundos después de la respuesta previa (IRT). Las respuestas con IRT menor de 72 segundos no reciben reforzador, y la exigencia de IRT se repone a los 72 segundos. La eficiencia es registrada como número de respuesta reforzada/ número total de respuestas. Después de conseguir respuesta en línea base estable, definida como respuesta en cuatro sesiones consecutivas con no más de 10% de variabilidad, los animales empiezan las pruebas de los medicamentos. Los animales reciben medicamento no más de una vez por semana.

Número Ejemplo	Dosis mg/kg, vía oral.
4.	≥ 10 mg/kg, vía oral.
13.	≥ 10 mg/kg, vía oral

Ejemplo 76: Inversión de nocicepción inducida por formalina.

Las propiedades anti-nociceptivas de los compuestos descritos fueron evaluadas utilizando un modelo de dolor: el Modelo de Nocicepción Inducida por Formalina. Se utilizaron como animales experimentales ratas Wistar macho (230-280 gramos) obtenidas de N.I.N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Las ratas fueron habituadas durante 20 minutos en el escenario antes de empezar el experimento. La duración de las lameduras, mordeduras y retrocesos se anotó desde 0-10 minutos y 20-35 después de la administración de formalina, de forma subplantar en la garra trasera derecha con concentración de 5% v/v. Se inyectaron 50 μ l de agua para inyección en la pata trasera derecha de las ratas del grupo sustituto. Los compuestos descritos fueron administrados de forma oral antes de la administración de formalina.

Número Ejemplo	Dosis mg/kg, vía oral.
4.	≤ 10 mg/kg, vía oral.
13.	≥ 30 mg/kg, vía oral

Ejemplo 77: Estudio de ingesta elevada de alimentos

Se estudiaron las propiedades de supresión de apetito de los compuestos que se describen utilizando un modelo animal de hiperfagia.

Se utilizaron como animales experimentales ratas Wistar macho (200-210 gramos) obtenidas de Raj Biotech, India. El experimento duró 6 días. Las ratas fueron adaptadas a ayuno de 18 horas y alimentación de 6 horas, formando el modelo de alimentación. Los animales fueron alojados en un grupo de tres en jaulas dotadas de rejillas, y fueron sometidas a ayuno durante 18 horas. Después de ayuno de 18 horas, las ratas fueron separadas y colocadas individualmente en una jaula. Se proporcionaron cantidades pesadas de alimentos a las ratas durante 6 horas y se registró la toma de alimentos durante 1, 2, 4 y 6 horas. Nuevamente, las ratas fueron reagrupadas y sometidas a ayuno durante 18 horas. El proceso anterior fue seguido durante 5 días. La toma acumulativa promedio de alimentos por las ratas en los últimos 3 días fue objeto de cálculo. Los animales fueron seleccionados en grupos en base a la ingesta de alimentos de los últimos 3 días.

Un grupo de 8 ratas recibió vehículo (2 ml/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió compuesto de la fórmula (I) por vía oral. Entonces, las ratas tuvieron acceso a alimentos y se registró la ingesta de alimentos a las 1, 2, 4 y 6 horas. La ingesta de alimentos por las ratas tratadas con el compuesto de prueba fue comparando con el grupo tratado con el compuesto vehículo utilizando la prueba de students 't'.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos indicando efectos de supresión de ingesta de alimentos, es decir, parecidos a hipofagia.

Ejemplo Número	% Supresión de ingesta de alimentos en comparación con vehículo				Inferencia
	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	
4.	38.45 %	30.23 %	25.60 %	18.63 %	Activa
18.	36.80 %	33.05 %	30.02 %	25.38 %	Activa

Ejemplo 78: Efecto de los compuestos de prueba sobre la ganancia de peso corporal en ratas alimentadas con alta proporción de grasas

Las propiedades de supresión de la ganancia de peso corporal de los compuestos descritos fueron estudiadas utilizando un modelo animal de obesidad.

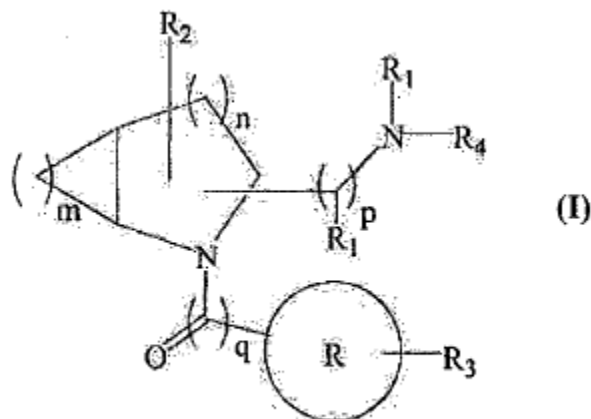
Se utilizaron como animales experimentales ratas macho Sprague Dawley (150 – 160 gramos) obtenidas de Reliance Life Science, India. Las ratas fueron alimentados con una dieta de control (dieta normal de gránulo) y una dieta con elevado contenido de grasas mediante grasa de cerdo (dieta de 45% kcal) durante 7 – 8 semanas. Los animales alimentados con dieta de elevado contenido de grasas, fueron agrupados de acuerdo con sus pesos corporales. Los animales fueron alojados en grupos de 3 – 4 por jaula. Un grupo de 10 ratas recibió compuesto vehículo (2ml/kg) por vía oral, y otro conjunto de animales recibió compuesto de fórmula (I) por vía oral durante 14 días. El peso corporal de los animales fue registrado durante los tres primeros días consecutivos y, a continuación, se registró dos veces por semana. Se suministró a los animales cantidad pesada de alimento y la ingesta de alimento fue registrada cada 24 horas durante la totalidad del periodo de estudio.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos indicando disminución de la ganancia de peso corporal.

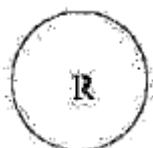
Ejemplo Número	% Reducción ganancia peso corporal en comparación con vehículo (día 14)	Inferencia
4.	3.3 %	Activa

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



5 en la que,



representa piridina, benzofurano, piracina, pirimidina, quinolina, indol o representa piridina, benzofurano, piracina, pirimidina, quinolina, indol o furano;

R₁ representa hidrógeno o metilo;

R₂ representa hidrógeno;

10 R₃ representa hidrógeno, bromo, cloro, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroxilo o trifluorometilo;

R₄ representa hidrógeno o metilo; opcionalmente R₁ y R₄ junto con un átomo de nitrógeno pueden formar pirrolidona, morfolina o piperacina;

"m" representa 1;

"n" representa 1;

15 "p" representa 0 a 2;

"q" representa 0 a 1; o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

20 Clorhidrato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-dimetilamina;

[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina;

Tartarato de Furan-2-il-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il) metanona;

Clorhidrato de N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina;

Tartarato de N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina;

25 Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-pirrolidin-1-ilmetil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;

Tartarato de 2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(morfolin-4-ilmetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;

2-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(piperacina-1-il metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;

N-[2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]dimetilamina;

N-[2-(5-Bromopiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina;

30 Fumarato de N-[2-(5-Cloropiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]etilamina;

Fumarato de [2-(5-Cloropiridin-3-il)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]etilamina;

Fumarato de N-[2-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil]etilamina;

N-[2-(5-Isopropoxipiridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina;

Fumarato de [2-(Piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] metilamina;

35 Fumarato de [2-(3-Bromo-2-etoxipiridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]etilamina;

N-[2-(3-Hidroxi pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il metil] metilamina;

Fumarato de N-(2-(pirimidin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)etil amina;

Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metil amina;

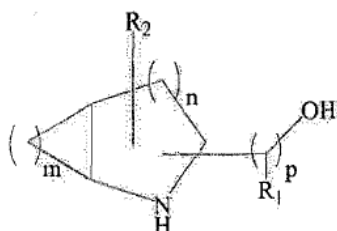
Fumarato de N-(2-(2-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;

40 Fumarato de N-(2-(2-cloro piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;

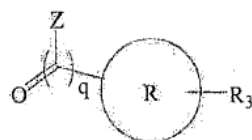
- Fumarato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Bitartarato de N-(2-(3-metil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)metil amina;
 Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) amina;
 5 Fumarato de N-(2-(3-trifluorometil piridin-5-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina;
 Fumarato de N-(2-(quinolin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil) metilamina;
 Tartrato de Benzofuran-2-il-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0] hex-2-il)metanona;
 Tartrato de (7-Bromo benzofuran-2-il)-(3-metilaminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) metanona;
 (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-(1H-indol-2-il)-metanona;
 10 Tartrato de (3-Aminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) furan-2-il metanona;
 Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) (5-bromo piridin-3-il) metanona;
 Tartrato de (3-Aminometil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-2-il metanona;
 Tartarato de (3-Aminometil-2-aza bicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-3-il metanona y
 15 Tartarato de (3-Aminometil-2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-2-il) piridin-4-il metanona; o sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplamiento del compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (13);



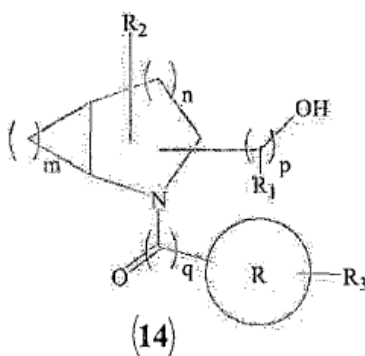
(12)



(13)

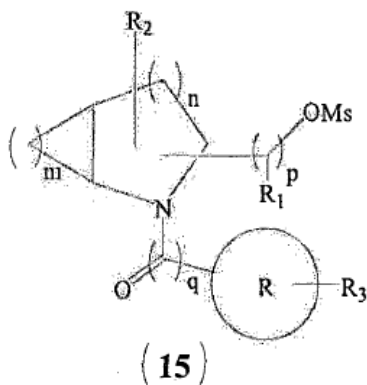
20

para formar un compuesto de fórmula (14);



(14)

(b) convertir el grupo hidroxilo de la fórmula (14) en un grupo mesilato de la fórmula (15);

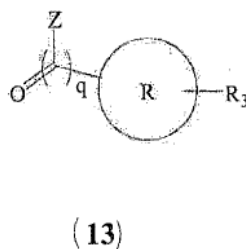
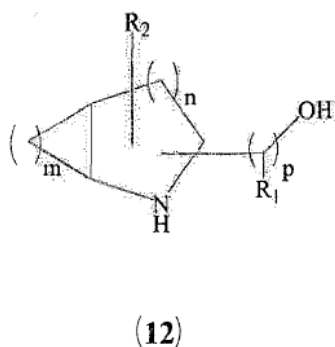


5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (15) con alquilaminas para formar el compuesto de la fórmula (I), en el que todas las sustituciones son las definidas en la reivindicación 1 y "Z" representa halógeno.

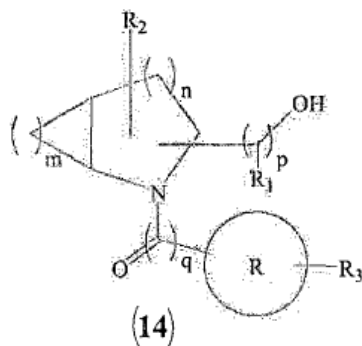
(d) convertir opcionalmente el compuesto de la fórmula (I) en sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

10 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que comprende:

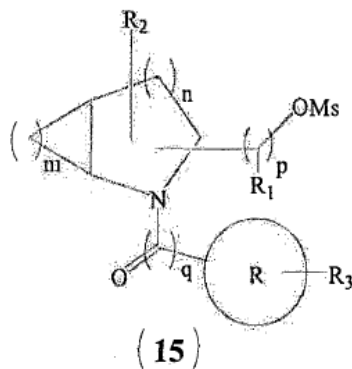
a) acoplamiento del compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (13)



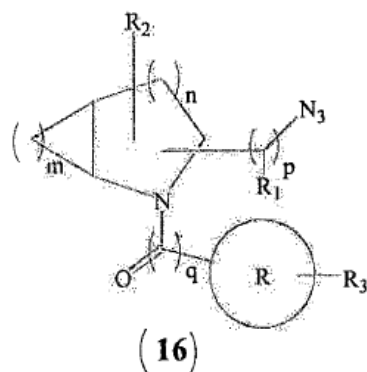
para formar un compuesto de fórmula (14);



(b) convertir el grupo hidroxilo de la fórmula (14) en grupo mesilato de la fórmula (15);



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (15) con una azida para formar un compuesto de fórmula (16);



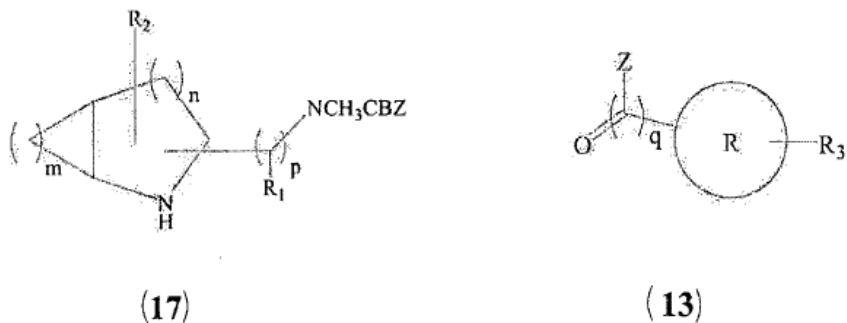
5

(d) reducir el compuesto de formula (16) para formar el compuesto de la fórmula (I), en el que todas las sustituciones son las definidas en la reivindicación 1 y "Z" representa halógeno;

10 (e) convertir opcionalmente el compuesto de formula (I) en sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

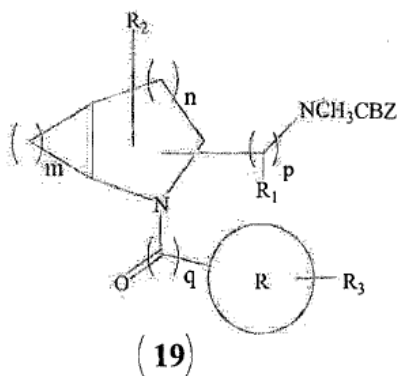
5. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), según la reivindicación (I), que comprende:

(a) acoplamiento del compuesto de fórmula (17) con el compuesto de fórmula (13)



15

para formar el compuesto de fórmula (19);



- (b) desproteger el compuesto de fórmula (19) para formar el compuesto de fórmula (I) en el que todas las sustituciones son las definidas en la reivindicación 1 y "Z" representa halógeno;
- (c) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.
6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según las reivindicaciones 1 - 2, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Composición farmacéutica, según las reivindicación 6, para el tratamiento de estados clínicos tales como ansiedad, enfermedad de alzhéimer, depresión, alteraciones convulsivas, alteraciones de la memoria cognitiva, ADHD (Síndrome de Alteración de Atención Deficiente/ Hiperactividad), dolor, psicosis, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, alteraciones del sueño, Síndrome de retirada de drogas, desorden cognitivo suave y obesidad.
8. Utilización del compuesto, según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 2, en la fabricación de medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas al receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$.
9. La utilización del compuesto, según la reivindicación 8, para el tratamiento de estados clínicos tales como, ansiedad, enfermedad alzhéimer, depresión, alteraciones convulsivas, alteraciones de la memoria cognitiva, ADHD (Síndrome de Alteración de Atención Deficiente/ Hiperactividad), dolor como psicosis, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, alteraciones del sueño, síndrome de abstinencia de drogas, desorden cognitivo suave y obesidad.